

CANPOLAT

TEMEL PEDIATRİK EPİLEPSİ

Editör

Mehmet CANPOLAT



© Copyright 2024

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
978-625-399-879-0	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Canpolat, Temel Pediatrik Epilepsi	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Mehmet CANPOLAT	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0002-2197-8433	Bisac Code
Yayın Koordinatörü	MED069000
Yasin DİLMEN	DOI
	10.37609/akya.3122

Kütüphane Kimlik Kartı

Canpolat, Temel Pediatrik Epilepsi / ed. Mehmet Canpolat.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.
840 s. : tablo, resim, şekil. ; 195x275 mm.
Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786253998790
1. Tıp--Pediatri.

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 oluşurmaz. 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 ihazlarda 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 oluşturması, 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: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Editörden,

Modern tıptaki baş döndürücü gelişmelere rağmen epileptik nöbetler ve epilepsi halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak güncelliğini korumaktadır. Epilepsinin doğru tanı ve tedavisi iyi bir prognoz için büyük bir önem arz etmektedir. Bu kitapta epilepsi tanı ve tedavisi konusunda güncel gelişmeler ve epilepsi sendromları alanında yetkin bilim insanları tarafından ele alınmıştır.

Bu vesile ile Temel Pediatrik Epilepsi kitabının 1. baskısında yer alarak katkı sağlayan değerli hekimlerimize, bilim insanlarımıza, "Epilepsi Cerrahisi ve Nöromodulasyon" bölümüne katkılarından dolayı Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU'na, Akademisyen Kitabevi'nin çok değerli yönetici ve çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu kitabın Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı araştırma görevlilerinin ve Çocuk Nörolojisi uzmanlarının hem eğitim süreçlerine katkı sağlayacağını hem de günlük hasta pratiğinde bir başucu kitabı olacağını umut ediyorum.

Türkiye Cumhuriyeti'nin Banisi Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK "Savaş zaruri ve hayati olmalıdır. Millet in hayatı tehlikeye maruz kalmadıkça savaş bir cinayettir" sözü ile masum insanların ve çocukların öldürüldüğü hiçbir savaşın haklı olmadığını, "Yurtta sulh, cihanda sulh" ilkesi ile de esas olanın barış olduğunu vurgulamıştır. Bu vesile ile 30 Ağustos Zafer Bayramını kutluyor, milli gurur ve övünç kaynağımız olan Türkiye Cumhuriyeti'ni bizlere armağan eden, başta Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK olmak üzere silah arkadaşlarını, şehitlerimizi ve gazilerimizi saygı, minnet ve rahmetle anıyorum.

Bu eseri dünyanın farklı coğrafyalarında haksız savaşlarda küçücük bedenlerinden gelecekleri çalınan masum çocuklara ithaf ediyorum.

Saygılarımla

*Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT, MD, PhD
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Çocuk Nörolojisi BD., Öğretim Üyesi
30 Ağustos 2024*

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Epilepsinin Tanım ve Tarihçesi	1
	Yiğithan GÜZİN Aycan ÜNALP	
BÖLÜM 2	Epilepsinin Epidemiyolojisi	9
	Semra BÜYÜKKORKMAZ ÖZTÜRK Müge AYANOĞLU	
BÖLÜM 3	Epilepsinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	21
	Fatma HANCI Mehmet CANPOLAT	
BÖLÜM 4	Epileptogenezis ve Epilepsinin Patofizyolojisi	33
	Esmâ ŞENGENÇ Sema SALTİK	
BÖLÜM 5	Epilepsi Genetiği	43
	Hatice Hilal KIRKGÖZ Aycan ÜNALP	
BÖLÜM 6	Epilepsi ve Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması	57
	Burcu KARAKAYALI Dilşad TÜRKDOĞAN	
BÖLÜM 7	ILAE 2022 Epilepsi Sendromlarının Tanımı ve Sınıflandırması Raporu: Epilepsi Sendromlarının Tanı Kriterleri	67
	Fatma HANCI Mehmet CANPOLAT	
BÖLÜM 8	Nöbet Semiyolojisi, İktal Lateralize & Lokalize Edici Bulgular	101
	Tuğba HIRFANOĞLU	
BÖLÜM 9	Çocukluk Çağı Jeneralize Nöbet ve Epilepsileri	115
	Özgür DUMAN Şakir GENÇ Mehmet Fatih BÜTÜN	
BÖLÜM 10	Fokal – Multifokal Nöbetler ve Yapısal Epilepsiler	133
	Nesibe Gevher EROĞLU ERTUĞRUL Güzide TURANLI	

BÖLÜM 11	Yenidoğan Dönemi Konvülsiyonları ve Epilepsileri.....	151
	Dilara Ece TOPRAK Tuğçe İNCE Sarenur GÖKBEN	
BÖLÜM 12	Kendini Sınırlayan Ailevi İnfantil Epilepsi (SeLIE).....	167
	Gülen GÜL MERT	
BÖLÜM 13	Erken İnfantil Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati (EİGEE).....	169
	Yavuz ATAŞ Hasan TEKGÜL	
BÖLÜM 14	İnfantil Miyoklonik Epilepsi	175
	Seda SÖNMEZ KURUKAYA Serhat GÜLER	
BÖLÜM 15	Etiyolojiye Spesifik Epilepsi Sendromları.....	179
	Hande GAZETECİ TEKİN Pakize KARAOĞLU Ayşe TOSUN	
BÖLÜM 16	GEFS+ Genetik Epilepsi Febril Nöbet Artı	199
	Ünal AKÇA	
BÖLÜM 17	Erken İnfantil Epileptik Spazm Sendromu (IESS) (West Sendromu ve Diğer Epileptik Spazmlar	211
	Gül Demet KAYA ÖZÇORA Sefer KUMANDAŞ	
BÖLÜM 18	Yer Değiştiren (Gezici) Fokal Nöbetlerle Olan İnfantil Epilepsi (EIMFS)	219
	Cahide BULUT ARSLAN	
BÖLÜM 19	Dravet Sendromu.....	223
	Ayten GÜLEÇ Hakan GÜMÜŞ	
BÖLÜM 20	Miyoklonik-Atonik Epilepsi (Dooose Sendromu)	231
	Sedef TERZİOĞLU ÖZTÜRK Cengiz DİLBER	
BÖLÜM 21	Otonomik Nöbetlerle Kendini Sınırlayan Epilepsi (SeLEAS) (Panayiotopoulos Sendromu)	237
	Leman TEKİN ORGUN Bülent KARA	

BÖLÜM 22	Sentrottemporal Dikenli Kendini Sınırlayan Epilepsi (SeLECTS).....	247
	Ekrem Emre YILMAZ Mutluay ARSLAN	
BÖLÜM 23	Uyku İlişkili Hipermotor Epilepsi	255
	Alev ELÇİ KARADUMAN Ebru ARHAN	
BÖLÜM 24	Çocukluk Çağında Görsel Oksipital Epilepsi (COVE) (Gastaut Sendromu)	261
	Ergin ATASOY	
BÖLÜM 25	İdiyopatik Fotosensitif Oksipital Lob Epilepsi (IFOLE).....	265
	Hülya İNCE	
BÖLÜM 26	Lennox Gastaut Sendromu.....	269
	Neslihan ÇELİKOĞLU Hüseyin PER	
BÖLÜM 27	Uykuda Diken Dalga Aktivasyonu İle Birlikte Gelişimsel ve/veya Epileptik Ensefalopatiler.....	295
	Pınar ÖZKAN KART Ali CANSU	
BÖLÜM 28	Absans Epilepsiler	313
	Özgür DUMAN Mehpare SARI YANARTAŞ Sait AÇIK	
BÖLÜM 29	Juvenil Miyoklonik Epilepsi	327
	Serdar PEKUZ Aycan ÜNALP	
BÖLÜM 30	Tonik–Klonik Nöbetlerle Birlikte Olan İdiyopatik Jeneralize Epilepsi Sendromu	337
	Ayşe DOĞAN Mustafa ÇALIK	
BÖLÜM 31	İşitsel Özellikli Epilepsiler	341
	Bilge ÖZGÖR Gül YÜCEL	
BÖLÜM 32	Değişken Odaklı Familial Fokal Epilepsi (Çocukluktan Erişkin Döneme Kadar)	347
	Sibğatullah Ali ORAK Çisil ÇERÇİ KUBUR Muzaffer POLAT	

BÖLÜM 33	Ailevi Mezial Temporal Lob Epilepsisi	353
	Pakize CENNETOĞLU Peren PERK YÜCEL İhsan KAFADAR	
BÖLÜM 34	Lafora Hastalığı; Tanı, Ayırıcı Tanı ve Güncel Tedavi Yaklaşımları.....	367
	Hatice Gamze POYRAZOĞLU	
BÖLÜM 35	Refleks Epilepsiler ve Refleks Epilepsi Sendromları	373
	Yılmaz ZİNDAR Hüseyin KILIÇ	
BÖLÜM 36	Metabolik Epilepsiler	379
	Özlem ÜNAL UZUN	
BÖLÜM 37	Kazanılmış Epilepsiler	397
	Serkan KIRIK	
BÖLÜM 38	Rasmussen Sendromu.....	405
	Ayşe Aysima ÖZÇELİK	
BÖLÜM 39	Hemikonvülsiyon Hemipleji Epilepsi Sendromu.....	413
	Pınar YAVUZ Ceren GÜNBEY	
BÖLÜM 40	Hipokampal Sklerozlu Mezial Temporal Lob Epilepsisi	417
	Merve ÇAKMAK Peren PERK YÜCEL İhsan KAFADAR	
BÖLÜM 41	Otoimmün Epilepsiler	435
	İsmail SOLMAZ Bahadır KONUŞKAN	
BÖLÜM 42	Epilepside Tanısal Yaklaşım.....	443
	İsmail Hakkı AKBEYAZ Dişad TÜRKDOĞAN	
BÖLÜM 43	Epilepside Nörogörüntüleme Teknikleri.....	451
	Fadime GÜVEN	
BÖLÜM 44	Epilepsi Tedavisinin Temel İlkeleri, Antinöbet Tedavi Başlama - Kesme Prensipleri.....	465
	Recep Kamil KILIÇ Tuğba HİRFANOĞLU	

BÖLÜM 45	Geçmişten Geleceğe Epilepsi Tedavisinde Antinöbet İlaçlar	475
	Recep Kamil KILIÇ Tuğba HIRFANOĞLU	
BÖLÜM 46	Epilepsilerde İmmunomodülatuar Tedavi Seçenekleri	489
	İsmail SOLMAZ	
BÖLÜM 47	Epilepsi Tedavisinde Medikal Ketojenik Diyet	495
	Tayyar TAYFUN Fırat CAN Aycan ÜNALP	
BÖLÜM 48	Epilepsi Cerrahisi ve Nöromodulasyon	505
	Bölüm Koordinatörü: Dilek YALNIZOĞLU	
KONU 1	Pediyatrik Epilepsi Cerrahisi İçin Hasta Seçimi ve Zamanlama	507
	Ceren GÜNBEY Güzide TURANLI	
KONU 2	Epilepsi Cerrahisine Hazırlıkta İlk Aşama ve Noninvazif Tetkiklerle Değerlendirme	511
	2.1. Yüze Elektrotları İle Uzun Süreli Video-EEG Monitorizasyonu	511
	Tuğba HIRFANOĞLU	
	2.2. Epilepsi Cerrahisinde Radyolojik Görüntüleme	521
	Rahşan GÖÇMEN	
	2.3. Epilepsi Cerrahisine Hazırlıkta İlk Aşama ve Non-İnvazif Tetkiklerle Değerlendirme-Nükleer Tıp	527
	Eser LAY ERGÜN Bilge VOLKAN-SALANCI	
	2.4. İleri Noninvazif Değerlendirme Teknikleri: Magnetoensefalografi ve Transkranyal Magnetik Stimülasyon	539
	Tuğba HIRFANOĞLU	
	2.5. Pediyatrik Epilepsi Cerrahisinde Nöropsikolojik Değerlendirme	545
	Emel ERDOĞAN BAKAR	
KONU 3	Epilepsi Cerrahisine Hazırlıkta İnvazif Tetkiklerle Değerlendirme	563
	3.1. İnvazif Elektrotlar İle Monitorizasyon	563
	Ülkühan ÖZTOPRAK Dilek YALNIZOĞLU	

3.2. Çocuklarda İnvazif Elektrotlarla Kortikal Stimülasyon ve Haritalama	573
Ülkühan ÖZTOPRAK Dilek YALNIZOĞLU	
KONU 4 Epilepsi Cerrahisi Teknikleri	581
Dicle KARAKAYA Burçak BİLGİNER	
KONU 5 Nörostimülasyon	597
Ceren GÜNBEY Meral TOPÇU	
BÖLÜM 49 Febril Konvülsiyon	603
Dilek TÜRKMEN Mehmet CANPOLAT	
BÖLÜM 50 Status Epileptikus.....	621
Mücahid BESNEK Mehmet CANPOLAT	
BÖLÜM 51 Febril Status Epileptikus	649
Mehpare SARI YANARTAŞ Şenay HASPOLAT	
BÖLÜM 52 Yeni Başlangıçlı Dirençli Status Epileptikus (NORSE) ve Febril Enfeksiyonla İlişkili Epilepsi Sendromu (FİRES).....	665
Nurşah YENİAY SÜT Ömer BEKTAŞ	
BÖLÜM 53 Yenidoğanda Status Epileptikus.....	673
Burçin Nazlı KARACABEY Edibe PEMBEGÜL YILDIZ	
BÖLÜM 54 Nonkonvulsif Status Epileptikus.....	681
Furkan DONBALOĞLU Chakan TSAKİR Özgür DUMAN	
BÖLÜM 55 Non-Epileptik Paroksizmal Olaylar	687
Fatma HANCI Mehmet CANPOLAT	

BÖLÜM 56	Psikojenik Epileptik Olmayan Nöbetler (PNEN).....	697
	Ahmet KIRMACI Esra DEMİRCİ Sevgi ÖZMEN	
BÖLÜM 57	Epilepsi Ayırıcı Tanısında Munchausen By Proxy Sendromu (Bir Başkasına Yüklenen Yapay Bozukluk).....	703
	Melih Uğur KARAARSLAN Ayla UZUN ÇİÇEK	
BÖLÜM 58	Senkop ve Ayırıcı Tanısı.....	711
	Ali BAYKAN Erhan SÖNMEZ	
BÖLÜM 59	Epilepside Yaşam Kalitesi Komorbite ve Mortalite.....	721
	Sevgi ÇIRAKLI	
BÖLÜM 60	Epilepside Nöropsikiyatrik ve Nörogelişimsel Bozukluklar.....	727
	Semiha DURSUN Leyla SEVİÇİN Esra DEMİRCİ	
BÖLÜM 61	Uyku ve Epilepsi	739
	Dilek ÇAVUŞOĞLU F. Müjgan SÖNMEZ	
BÖLÜM 62	Pediyatrik Epilepsi İçin İlaç Rehberi	751
	Mücahid BESNEK Ayten GÜLEÇ Mehmet CANPOLAT	

YAZARLAR

Uzm. Dr. İsmail Hakkı AKBEYAZ

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Dr. Ünal AKÇA

Samsun Üniversitesi Samsun EAH, Çocuk Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Ebru ARHAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Dr. Öğr. Üyesi Mutluay ARSLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Cahide BULUT ARSLAN

Medical Point Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

Uzm. Dr. Mehmet Fatih BÜTÜN

Kars Harakani Devlet Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü

Uzm. Dr. Ergin ATASOY

Sami Ulus Kadın Doğum, Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Yavuz ATAŞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

Arş. Dr. Sait AÇIK

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

Doç. Dr. Müge AYANOĞLU

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD.

Prof. Dr. Emel ERDOĞAN BAKAR

Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü

Prof. Dr. Ali BAYKAN

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

Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD.

Arş. Dr. Mücahid BESNEK

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

Prof. Dr. Burçak BİLGİNER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD.

Uzm. Dr. Fırat CAN

SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nörolojisi Bölümü

Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT

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

Prof. Dr. Ali CANSU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Nöroloji BD.

Uzm. Dr. Pakize CENNETOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Merve ÇAKMAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Mustafa ÇALIK

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

Doç. Dr. Dilek ÇAVUŞOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Uzm. Dr. Neslihan ÇELİKOĞLU

Develi Dr. Ekrem Karakaya Devlet Hastanesi

Doç. Dr. Sevgi ÇIRAKLI

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

Doç. Dr. Ayla UZUN ÇİÇEK

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

Prof. Dr. Cengiz DİLBER

Kahramanmaraş Sütçüimam Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji AD.

Arş. Gör. Furkan DONBALOĞLU

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

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe DOĞAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Esra DEMİRCİ

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

Prof. Dr. Özgür DUMAN

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

Uzm. Dr. Semiha DURSUN

Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Eser LAY ERGÜN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD.

Uzm. Dr. Nesibe Gevher EROĞLU ERTUĞRUL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Şakir GENÇ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN

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

Doç. Dr. Rahşan GÖÇMEN

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Radyoloji AD.

Doç. Dr. Serhat GÜLER

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Arş. Gör. Ayten GÜLEÇ

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

Prof. Dr. Hakan GÜMÜŞ

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

Doç. Dr. Ceren GÜNBEY

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

Doç. Dr. Fadime GÜVEN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.

Uzm. Dr. Yiğithan GÜZİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü

Doç. Dr. Fatma HANCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Prof. Dr. Şenay HASPOLAT

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Prof. Dr. Tuğba HİRFANOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Uzm. Dr. Tuğçe İNCE

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Hülya İNCE

Özel Medikal Park Samsun Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü

Prof. Dr. İhsan KAFADAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Bülent KARA

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

Arş. Gör. Melih Uğur KARAAARSLAN

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

Uzm. Dr. Burçin Nazlı KARACABEY

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Dr. Alev ELÇİ KARADUMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Dr. Öğr. Üyesi Dicle KARAKAYA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD.

Dr. Öğr. Üyesi Burcu KARAKAYALI

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Doç. Dr. Pakize KARAOĞLU

İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Pınar ÖZKAN KART

Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Nöroloji BD.

Doç. Dr. Hüseyin KILIÇ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Recep Kamil KILIÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Doç. Dr. Serkan KIRIK

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi. Çocuk Nörolojisi Kliniği

Uzm. Dr. Hatice Hilal KIRKGÖZ

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

Arş. Gör. Dr. Ahmet KIRMACI

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

Doç. Dr. Bahadır KONUŞKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etilik Şehir Hastanesi

Arş. Gör. Çisil ÇERÇİ KUBUR

Manisa Celâl Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Arş. Gör. Dr. Seda SÖNMEZ KURUKAYA

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Doç. Dr. Gülen GÜL MERT

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Arş. Gör. Sibgatullah Ali ORAK

Manisa Celâl Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Lemar TEKİN ORGUN

Kocaeli Üniversitesi Çocuk Nörolojisi BD.

Dr. Öğr. Üyesi Bilge ÖZGÖR

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

Doç. Dr. Sevgi ÖZMEN

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

Doç. Dr. Ülkühan ÖZTOPRAK

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

Uzm. Dr. Sedef TERZİOĞLU ÖZTÜRK

Kahramanmaraş Sütçüimam Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji AD.

Uzm. Dr. Semra BÜYÜKKORKMAZ ÖZTÜRK

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Prof. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK

Gaziantep Üniversitesi Çocuk Nöroloji BD.

Doç. Dr. Gül Demet KAYA ÖZÇORA

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

Uzm. Dr. Serdar PEKUZ

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

Prof. Dr. Hüseyin PER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Prof. Dr. Muzaffer POLAT

Manisa Celâl Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Prof. Dr. Hatice Gamze POYRAZOĞLU

İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp PR.

Prof. Dr. Bilge VOLKAN SALANCI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD.

Prof. Dr. Sema SALTİK

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Leyla SEVİÇİN

Kayseri Şehir hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Departmanı

Doç. Dr. İsmail SOLMAZ

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

Arş. Gör. Uzm. Dr. Erhan SÖNMEZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastanesi AD., Çocuk Kardiyoloji BD., Yan Dal

Prof. Dr. F. Müjgan SÖNMEZ

KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., Kurucu ve Emekli Öğretim Üyesi

Uzm. Dr. Nurşah YENİAY SÜT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD.

Uzm. Dr. Esmâ ŞENGENÇ

Biruni Üniversite Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Tayyar TAYFUN

SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nörolojisi Bölümü

Prof. Dr. Hasan TEKGÜL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

Doç. Dr. Hande GAZETECİ TEKİN

İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Dilara Ece TOPRAK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Prof. Dr. Meral TOPÇU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD. (emekli öğretim üyesi)

Prof. Dr. Ayşe TOSUN

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

Arş. Dr. Chakan TSAKİR

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

Prof. Dr. Güzide TURANLI

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

Prof. Dr. Aycan ÜNALP

SBÜ, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Prof. Dr. Özlem ÜNAL UZUN

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

Prof. Dr. Dilşad TÜRKDOĞAN

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Yandal Arş. Gör. Dilek TÜRKMEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji AD.

Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU

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

Uzm. Dr. Mehpare SARI YANARTAŞ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Uzm. Dr. Pınar YAVUZ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD.

Doç. Dr. Edibe PEMBEGÜL YILDIZ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD.

Arş. Gör. Uzm. Dr. Ekrem Emre YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., Yan Dal

Doç. Dr. Gül YÜCEL

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

Uzm. Dr. Peren PERK YÜCEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Yılmaz ZİNDAR

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

EPİLEPSİNİN TANIM VE TARİHÇESİ

Yiğithan GÜZİN¹
Aycan ÜNALP²

GİRİŞ

Nöbet beyindeki anormal aşırı veya senkronize nöronal aktiviteye bağlı ani başlayan ve ani sonlanan istemsiz tekrar edici her türlü belirti ve bulgudur. Epileptik veya non-epileptik olabilir. Epileptik nöbet, anormal nöronal ateşlemenin neden olduğu nöbeti, psikojenik nöbet gibi epileptik olmayan bir olaydan ayırmak için kullanılır.¹

Tekrarlayan, provoke edilmemiş nöbetlere epilepsi adı verilir. Epilepsi ise, en az 24 saat arayla görülen tetiklenmemiş iki nöbet (veya refleks nöbet), tek nöbet ile birlikte nöbet tekrarı olasılığının >%60 olması veya bir epilepsi sendromu tanısının konmuş olması olarak tanımlanmıştır.² Bu bölümde geçmişten günümüze epilepsi tarihinden bahsedeceğiz.

EPİLEPSİ TARİHİ

Yazılı tarihin başlangıcı milattan önceki yıllara dayanmaktadır ve epilepsi tarihi kaynaklara ilk geçen hastalıklardan biridir.³ Epilepsinin tarihi, insanlığın varoluş tarihiyle iç içedir. Epilepsiyle ilgili ilk raporların izi neredeyse milattan önce 2000'e Asur metinlerine kadar uzanır.

Antik dönemin hekimleri epilepsinin gizli (ilahi veya şeytani) bir kökene sahip olduğu yönündeki toplum algısına rağmen, nöbetlerin doğal nedenlere bağlı olduğu ve beyindeki bir problemden kaynaklandığını iddia ettiler. Her ne kadar zamanın zayıf anatomi ve fizyoloji bilgisine bağlı olarak patofizyoloji ve dolayısıyla tedavi hakkındaki bilgileri ilkel olsa da nöbetlerin semiyolojisi hakkında ayrıntılı bilgiler verdiler.⁴ Babil'liler, tıbbi problemlerin ve insan davranışlarının çok iyi gözlemcileriydiler. Ayrıntılı gözlem ve açıklamaları, daha modern araştırma alanları olan modern 19. ve 20. yüzyıl ders kitaplarına benzemektedir. Babil'liler, nöroloji ve psikiyatrinin klinik temellerini tanımlayan ilk kişilerdi. Göz ve bağırsak enfeksiyonları, yılan sokmaları ve travma gibi bazı hastalıkların fiziksel bir temeli olduğu düşünülüyordu. Diğer pek çok şey, kovulmayı gerektiren şeytani güçlerin sonucuydu ya da anlaşılmamış bir gizemdi. Asu olarak bilinen bir doktor, bitkileri, yaprakları, tohumları içeren geniş bir bitki ve mineral bazlı, farmakolojiye dayalı fiziksel tedavilerden ve travma durumunda ameliyattan sorumluydu.^{5,6} Düşme hastalığı olarak bilinen epilepsi Babil dilinde "miqtu" adıyla bilinmektedir.⁵ İblislerle ilişkilendirilen "sahip olma" kavramı,

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, yguzin@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8748-5586

² Prof. Dr., Department of Pediatric Neurology, Izmir Faculty of Medicine, Dr Behcet Uz Child Disease and Surgery Training and Research Hospital, aycan.unalp67@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-3611-5059

KAYNAKLAR

- 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. doi:10.1111/epi.13709
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE OFFICIAL REPORT A practical clinical definition of epilepsy. Published online 2014:475-482. doi:10.1111/epi.12550
- Satir BOŞ. HISTORICAL DEVELOPMENT OF WRITING AND THE FEASIBILITY OF WRITING TO BE APPLIED ON DIFFERENT MATERIALS. 2018;(November):1127-1142.
- Gross RA. A brief history of epilepsy and its therapy in the Western Hemisphere. *Epilepsy Res*. 1992;12(2):65-74. doi:10.1016/0920-1211(92)90028-r
- Reynolds EH, Wilson JVK. Neurology and psychiatry in Babylon. *Brain*. 2014;137(Pt 9):2611-2619. doi:10.1093/brain/awu192
- Wilson J V, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist*. 1990;34(2):185-198. doi:10.1017/s0025727300050651
- Russo EB. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy Behav*. 2017;70:292-297. doi:https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.040
- Of FP. TEXTS AND DOCUMENTS TRANSLATION AND ANALYSIS OF A CUNEIFORM TEXT FORMING PART OF A BABYLONIAN TREATISE ON. Published online 1990:185-198.
- Longrigg J. Epilepsy in ancient Greek medicine--the vital step. *Seizure*. 2000;9(1):12-21. doi:10.1053/seiz.1999.0332
- Theodore WH. Epilepsy & Behavior Epilepsy in the Hippocratic collection: Seizures and syndromes. *Epilepsy Behav*. 2021;115:107704. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107704
- Cule J. The Falling Sickness: A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology, Owsei Temkin, 2nd ed. rev., Baltimore and London, Johns Hopkins Press, 1971, pp. xv, 467, illus., £7.15. *Med Hist*. 1973;17(2):214-215. doi:DOI: 10.1017/S0025727300018640
- Van Der Eijk PJ. J. Jouanna: Hippocrates (translated by M. B. DeBevoise). Pp. xli + 520, maps. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 1999. Cased, £41.50. ISBN: 0-8018-5907-7. *Classical Rev*. 2000;50(1):335. doi:DOI: 10.1017/S0009840X00104020
- TEMKIN O. GALEN'S "ADVICE FOR AN EPILEPTIC BOY." *Bull Inst Hist Med*. 1934;2(3):179-189. http://www.jstor.org/stable/44437787
- Ayoub L. Old English wæta and the Medical Theory of the Humours. *J English Ger Philol*. 1995;94(3):332-346. http://www.jstor.org/stable/27711180
- No Title. In: *Britannica*. https://www.britannica.com/biography/Avicenna. Accessed 13 October 2023.
- Dadmehr M, Amini-Behbahani F, Eftekhar B, Minaei B, Bahrami M. Peritoneum as an origin of epilepsy from the viewpoint of Avicenna. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2018;39(6):1121-1124. doi:10.1007/s10072-018-3342-1
- Gonzalez-Trujano ME, Carrera D, Ventura-Martinez R, Cedillo-Portugal E, Navarrete A. Neuropharmacological profile of an ethanol extract of *Ruta chalepensis* L. in mice. *J Ethnopharmacol*. 2006;106(1):129-135. doi:10.1016/j.jep.2005.12.014
- Shahriyary L, Yazdanparast R. Inhibition of blood platelet adhesion, aggregation and secretion by *Artemisia dracunculoides* leaves extracts. *J Ethnopharmacol*. 2007;114(2):194-198. doi:10.1016/j.jep.2007.07.029
- Asadi-Pooya AA, Nikseresht AR, Yaghoubi E. Old Remedies for Epilepsy: Avicenna's Medicine. *Iran Red Crescent Med J*. 2012;14(3):174-177.
- Books @ Books.Google.Com.Tr*. doi:https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=p0gSAAAAYA-AJ&oi=fnd&pg=PR1&ots=P0Ik0wy_IS&sig=qFDKa-C5fDaxtfqsAtRiVTbMhdTQ&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- Karbowski K. [Samuel-Auguste Tissot 1728-1797]: on the 200th anniversary of his death. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997;127(27-28):1163-1167.
- Eadie M. Samuel Tissot's *Traité de l'épilepsie*-250 years old. *J Hist Neurosci*. 2019;28(3):319-331. doi:10.1080/0964704X.2019.1596364
- Wong VS, Tan SY. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934): pride of Petilla. *Singapore Med J*. 2010;51(9):683-684.
- Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the history of epilepsy: the last 200 years. *Epilepsy Res Treat*. 2014;2014:582039. doi:10.1155/2014/582039
- Janković SM, Sokić D V, Lević Z, Susić V. [Dr. John Hughlings Jackson]. *Srp Arh Celok Lek*. 1997;125(11-12):381-386.
- Eadie MJ. The evolution of J. Hughlings Jackson's thought on epilepsy. *Clin Exp Neurol*. 1990;27:29-41.
- An Introduction to the Life and Work of John Hughlings Jackson: Introduction. *Med Hist Suppl*. 2007;(26):3-34.
- Haas LF, Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(1):9. doi:10.1136/jnnp.74.1.9
- Tudor M, Tudor L, Tudor KI. [Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]. *Acta Med Croatica*. 2005;59(4):307-313.
- Rosso M, Chu D, Santoro JD. William Gordon Lennox (1884-1960). *J Neurol*. 2021;268(9):3512-3513. doi:10.1007/s00415-020-10338-z
- Bladin PF. The threshold of the new epileptology: Dr Lennox at the London Congress, 1935. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2010;17(1):16-21. doi:10.1016/j.jocn.2008.12.033
- Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2018;39(3):403-414. doi:10.1007/s10072-017-3188-y

33. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*. 2010;19(10):650-655. doi:10.1016/j.seizure.2010.10.027
34. Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia open*. 2018;3(Suppl Suppl 2):114-119. doi:10.1002/epi4.12268
35. Merritt HH, Putnam TJ. Landmark article Sept 17, 1938: Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. By H. Houston Merritt and Tracy J. Putnam. *JAMA*. 1984;251(8):1062-1067. doi:10.1001/jama.251.8.1062
36. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):790-799. doi:10.1056/NEJMoa0902014
37. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47(7):1094-1120. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x
38. MEUNIER H, CARRAZ G, NEUNIER Y, EYMARD P, AIMARD M. [Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid]. *Therapie*. 1963;18:435-438.
39. Browne TR, Penry JK. Benzodiazepines in the treatment of epilepsy. A review. *Epilepsia*. 1973;14(3):277-310. doi:10.1111/j.1528-1157.1973.tb03965.x
40. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*. 1994;35 Suppl 2:S1-6. doi:10.1111/j.1528-1157.1994.tb05932.x
41. Shorvon SD. HISTORY OF EPILEPSY 1909 – 2009 : THE ILAE CENTURY A history of neuroimaging in epilepsy 1909 – 2009. 2009;50:39-49. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02038.x
42. Engel JJ. Approaches to refractory epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(Suppl 1):S12-7. doi:10.4103/0972-2327.128644

EPİLEPSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Semra BÜYÜKKORKMAZ ÖZTÜRK¹

Müge AYANOĞLU²

GİRİŞ

Epidemiyoloji; epi (üzerinde), demos (halk-topluluk), logos (çalışma) kelimelerinin birleşiminden oluşmuştur ve “bir topluluk üzerinde yapılan çalışmalar” anlamına gelmektedir. Nöbet; “beyindeki anormal aşırı nöronal aktivitenin sonucu olarak ortaya çıkan geçici bulgu ve semptomlar” olarak tanımlanır. Epilepsi ise “i) 24 saat arayla en az iki tetiklenmemiş nöbet görülmesi, veya ii) bir tetiklenmemiş ya da refleks nöbete ek olarak nöbet tekrar olasılığının (> 60%) fazla olması veya iii) mevcut klinik tablonun bir epilepsi sendrom tanımına uygun olması” şeklinde tanımlanır. Epilepsi, çocuk ve ergen yaş grubunda en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Yaş, ırk ve coğrafi konum ayırt etmeksizin her popülasyonda görülebilmekle birlikte, sıklığı farklı olabilir.¹

Epilepsinin tüm dünyadaki sıklığı %1-2 civarındadır ve dünya nüfusunun yaklaşık %10’unun hayatını etkilemektedir.² Epilepsiden etkilenen insanların %80’i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır.³ Dünya nüfusunun dikkate değer bir oranını etkilemekte olan epilepsi hastalığının altında yatan nedenleri belirleyebilmek, hastalığın ilerleyen süreçte seyri hakkında fikir sahibi olabilmek ve önleyici yöntemler belirleyebilmek

için epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar insidans ve prevalans çalışmalarıdır.

EPİLEPSİNİN İNSİDANS VE PREVALANSI

İnsidans çalışmaları bir zaman dilimi içerisinde bir toplumda bir hastalık için oluşan yeni vakaları inceler ve toplum nüfusuna olan oranını kaydeder. Prevalans ise yaş grubu, cinsiyet, ülkelerin ekonomik düzeyi, riskin yerel dağılımı, kişinin eğitim düzeyi gibi değişkenleri de göz önünde bulundurarak bir hastalığın toplumdaki yaygınlığını ifade eder. Epilepsinin prevalansını inceleyen meta-analizlerde aktif epilepsi oranı 6,38/1000, hastalığın yaşam boyu yaygınlığı ise 7,6/1000 oranındadır.⁴ Bu oran gelir düzeyine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Ülkemizde 2004 yılında yapılan yaklaşık 25 milyon çocuğu kapsayan bir çalışmada, epilepsi prevalansı 8/1000 olarak belirlenmiştir.⁵ Kayseri’de 7-17 yaş arasındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada da, epilepsi prevalansı benzer şekilde 8/1000 olarak hesaplanmıştır.⁶ Bununla birlikte, epilepsi prevalansının giderek yükseldiği göze çarpmaktadır. Bu durum, manyetik rezonans görüntüleme ve elektroensefalografi gibi tanı araçlarına erişimin

¹ Uzm. Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., sbuyukkorkmaz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6056-6271

² Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., mugeayanoglu_05@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0556-1435

%80'i düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşamaktadır. Bununla birlikte hastaların %50-75 kadarı almaları gerektiği tedavilerden yoksun kalabilmektedir.⁸⁶ Tahmini epilepsi nedeni yeti kaybına uyarlanmış yaşam süresi 13 milyon yıldır. Epilepsi ile ilişkili ölüm oranlarında, 1990 ve 2016 yılları arasında yayınlanmış raporlar incelendiğinde, genel olarak bir düşme eğilimi olduğu görülmektedir. Bu düşme eğiliminin temel nedenleri hastalara daha iyi bakım verilmesi ve hastaların tedaviye erişiminin kolaylaşması olabilir. Ancak bu düşüşün düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde daha hafif olduğu göze çarpmaktadır. Benzer şekilde, düşük ve yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerin global hastalık yükü açısından karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları, yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerin lehine olacak şekilde farklılığı işaret etmektedir.⁸⁷

KAYNAKLAR

- Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-91.
- Falco-Walter J, editor *Epilepsy—definition, classification, pathophysiology, and epidemiology*. Seminars in neurology; 2020: Thieme Medical Publishers, Inc. 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY
- Vergonjeanne M, Auditeau E, Erazo D, Luna J, Gelle T, Gbessemehlan A, et al. Epidemiology of epilepsy in low-and middle-income countries: experience of a standardized questionnaire over the past two decades. *Neuroepidemiology*. 2021;55(5):369-80.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
- 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(4):271-4.
- 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.
- Hunter MB, Yoong M, Sumpter RE, Verity K, Shetty J, McLellan A, et al. Incidence of early-onset epilepsy: A prospective population-based study. *Seizure*. 2020;75:49-54.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-8.
- Gogou M, Cross JH. Seizures and epilepsy in childhood. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2022;28(2):428-56.
- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst 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 Nomenclature and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-97.
- Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy research*. 2011;95(1-2):110-8.
- Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Doleley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996;37(1):19-23.
- Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, Armstrong M, Brunklaus A, Cutcutache I, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*. 2021;144(9):2879-91.
- Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2008;49(4):608-14.
- Wilson SJ, Micallef S, Henderson A, Rayner G, Wrennall JA, Spooner C, et al. Developmental outcomes of childhood-onset temporal lobe epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2012;53(9):1587-96.
- Babunovska M, Boskovski B, Kuzmanovski I, Isjanovska R, Trencavska GK, Cvetkovska E. Incidence and prevalence of epilepsy in the Republic of North Macedonia: Data from nationwide integrated health care platform. *Seizure*. 2021;87:56-60.
- Angwafor SA, Bell GS, Ngarka L, Otte W, Tabah EN, Nfor LN, et al. Incidence and prevalence of epilepsy and associated factors in a health district in North-West Cameroon: A population survey. *Epilepsy & Behavior*. 2021;121:108048.
- Alva-Díaz C, Navarro-Flores A, Rivera-Torrejon O, Huerta-Rosario A, Molina RA, Velásquez-Rimachi V, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Epilepsia*. 2021;62(4):984-96.
- Canpolat M, Per H, Gumus H, Elmali F, Kumandas 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.
- Idris A, Alabdjalbar MS, Almiro A, Alsuraime A, Dawalibi A, Abduljawad S, et al. Prevalence, incidence, and risk factors of epilepsy in arab countries: A systematic review. *Seizure*. 2021;92:40-50.
- Wigglesworth S, Neligan A, Dickson J, Pullen A, Yelland E, Anjuman T, et al. The incidence and prevalence of epilepsy in the United Kingdom 2013–2018: A retrospective cohort study of UK primary care data. *Seizure*. 2023;105:37-42.
- Andreolli A, Turco EC, Pedrazzi G, Beghi E, Pisani F. Incidence of epilepsy after neonatal seizures: a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3-4):144-51.
- 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.
24. Cooper C. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(4):357-75.
 25. Schubert-Bast S, Kaur M, Joeres L, Foskett N, Roebling R, Strzelczyk A. Epidemiology of focal onset seizures in children aged > 1 month to 4 years in Europe, United States, and Canada: A literature review. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2023.
 26. Ünver O, Keskin SP, Uysal S, Ünver A. The epidemiology of epilepsy in children: a report from a Turkish pediatric neurology clinic. *Journal of child neurology*. 2015;30(6):698-702.
 27. 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.
 28. Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshé SL. Introduction to the epilepsy syndrome papers. Wiley Online Library; 2022. p. 1330-2.
 29. Ramos-Lizana J, Martinez-Espinosa G, Rodriguez-Lucenilla M, Aguirre-Rodriguez J, Aguilera-Lopez P. Frequency, semiology and prognosis of benign infantile epilepsy. *Revista de Neurologia*. 2018;66(8):254-60.
 30. Auvin S, Pandit F, De Bellecize J, Badinand N, Isnard H, Motte J, et al. Benign myoclonic epilepsy in infants: electroclinical features and long-term follow-up of 34 patients. *Epilepsia*. 2006;47(2):387-93.
 31. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019;142(8):2303-18.
 32. McTague A, Appleton R, Avula S, Cross JH, King MD, Jacques TS, et al. Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. *Brain*. 2013;136(5):1578-91.
 33. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX, et al. Incidence of Dravet syndrome in a US population. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1310-e5.
 34. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Developmental medicine and child neurology*. 2001;43(6):416-20.
 35. Lindy AS, Stosser MB, Butler E, Downtain-Pickersgill C, Shanmugham A, Retterer K, et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*. 2018;59(5):1062-71.
 36. Kothur K, Holman K, Farnsworth E, Ho G, Lorentzos M, Troedson C, et al. Diagnostic yield of targeted massively parallel sequencing in children with epileptic encephalopathy. *Seizure*. 2018;59:132-40.
 37. Weir E, Gibbs J, Appleton R. Panayiotopoulos syndrome and benign partial epilepsy with centro-temporal spikes: A comparative incidence study. *Seizure*. 2018;57:66-9.
 38. Astradsson A, Olafsson E, Ludvigsson P, Björgvinsson H, Hauser WA. Rolandic epilepsy: an incidence study in Iceland. *Epilepsia*. 1998;39(8):884-6.
 39. 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.
 40. Panayiotopoulos C. Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1988;51(11):1448-51.
 41. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*. 1999;40(4):445-52.
 42. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Bureau M, Bonanni P, Ferrari AR, et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1995;36(9):883-91.
 43. Wang X-L, Bao J-X, Deng Y-C, Zhao G, Swa B, Liu Y-H. Jeavons syndrome in China. *Epilepsy & Behavior*. 2014;32:64-71.
 44. Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia*. 1996;37(1):36-44.
 45. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain and Development*. 2005;27(3):178-84.
 46. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52(11):988-93.
 47. Genton P. The Lennox-Gastaut syndrome; The epilepsies, Part II. *Handbook of clinical neurology*. 2000;73(29):211-22.
 48. Berg AT, Levy SR, Testa FM. Evolution and course of early life developmental encephalopathic epilepsies: Focus on Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2018;59(11):2096-105.
 49. Eksioğlu Y, Tas E, Takeoka M, Sarco D, Rotemberg A. Clinical presentation and acute treatment of electrical status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes. Philadelphia, PA: Medical Publishing Practice; 2009. p. A434.50.
 50. Morikawa T. Clinical relevance of continuous spike-wave during slow wave sleep. *Advances in epileptology*. 1989:359-63.
 51. Singhal NS, Sullivan JE. Continuous spike-wave during slow wave sleep and related conditions. *International Scholarly Research Notices*. 2014;2014.
 52. van Baalen A, Häusler M, Plecko-Startinig B, Strautmanis J, Vlaho S, Gebhardt B, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics*. 2012;43(04):209-16.
 53. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nababout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1443-74.
 54. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46:10-4.
 55. 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;88(1):70-7.
 56. Vignatelli L, Bisulli F, Giovannini G, Licchetta L, Nal-

- di 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;40(2):zsw041.
57. Perucca P, Crompton DE, Bellows ST, McIntosh AM, Kalincik T, Newton MR, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy and the borderland of déjà vu. *Annals of Neurology*. 2017;82(2):166-76.
 58. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975;16(1):1-66.
 59. Asadi-Pooya AA, Stewart GR, Abrams DJ, Sharan A. Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States. *World neurosurgery*. 2017;99:662-6.
 60. Lamb K, Scott W, Mensah A, Robinson R, Varadkar S, Cross J. Prevalence and clinical outcome of Rasmussen encephalitis in children from the United Kingdom. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(suppl 1):14.
 61. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *The Lancet Neurology*. 2014;13(2):195-205.
 62. Norio R, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finnish patients. *Clinical genetics*. 1979;15(5):382-98.
 63. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia*. 1999;40(4):439-44.
 64. Morita ME, Yasuda CL, Betting LE, Pacagnella D, Conz L, Barbosa PH, et al. MRI and EEG as long-term seizure outcome predictors in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2012;79(24):2349-54.
 65. 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(6):1017-31.
 66. Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA, Xiong L, Andermann E, Díaz-Otero F, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 2q12. *Epilepsia*. 2004;45(9):1054-60.
 67. Millichap JG. Reading epilepsy response to anticonvulsants. *Pediatric Neurology Briefs*. 2012:39-40.
 68. 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;56(10):1515-23.
 69. Gurcharran K, Grinspan ZM. The burden of pediatric status epilepticus: Epidemiology, morbidity, mortality, and costs. *Seizure*. 2019;68:3-8.
 70. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:62-71.
 71. Eriksson K, Metsäranta P, Huhtala H, Auvinen A, Kuusela A-L, Koivikko M. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology*. 2005;65(8):1316-8.
 72. Barzegar M, Mahdavi M, Behbehani AG, Tabrizi A. Refractory convulsive status epilepticus in children: etiology, associated risk factors and outcome. *Iranian journal of child neurology*. 2015;9(4):24.
 73. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *The Lancet*. 2006;368(9531):222-9.
 74. 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. *European journal of paediatric neurology*. 2015;19(5):584-90.
 75. Zimmern V, Korff C. Status epilepticus in children. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2020;37(5):429-33.
 76. Govoni V, Fallica E, Monetti VC, Guerzoni F, Faggioli R, Casetta I, et al. Incidence of status epilepticus in southern Europe: a population study in the health district of Ferrara, Italy. *European neurology*. 2008;59(3-4):120-6.
 77. Schubert-Bast S, Zöllner JP, Ansorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, Eldar-Lissai A, 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(5):911-20.
 78. Kantanen A-M, Reinikainen M, Parviainen I, Ruokonen E, Ala-Peijari M, Bäcklund T, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy & Behavior*. 2015;49:131-4.
 79. Towne A, Waterhouse E, Boggs J, Garnett L, Brown A, Smith J, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000;54(2):340-.
 80. Berg AT, Wusthoff C, Shellhaas RA, Loddenkemper T, Grinspan ZM, Saneto RP, et al. Immediate outcomes in early life epilepsy: a contemporary account. *Epilepsy & Behavior*. 2019;97:44-50.
 81. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Clinical features of sudden unexpected death in epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2009;26(5):297-301.
 82. Saetre E, Abdelnoor M. Incidence rate of sudden death in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*. 2018;86:193-9.
 83. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: a nationwide population-based cohort study. *Neurology*. 2017;89(2):170-7.
 84. Kløvgaard M, Lyng TH, Tsiropoulos I, Uldall PV, Banner J, Winkel BG, et al. Epilepsy-related mortality in children and young adults in Denmark: a nationwide cohort study. *Neurology*. 2022;98(3):e213-e24.
 85. Tomson T, Sveinsson O, Carlsson S, Andersson T. Evolution over time of SUDEP incidence: a nationwide population-based cohort study. *Epilepsia*. 2018;59(8):e120-e4.
 86. Epilepsy GCo, Diseases Pfn, Epilepsy IBo, Epilepsy ILA. Atlas: Epilepsy care in the world: World Health Organization; 2005.
 87. Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low-and middle-income countries. *Epilepsy & Behavior*. 2020;105:106949.

EPİLEPSİNİN ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Fatma HANCI¹

Mehmet CANPOLAT²

GİRİŞ

Epilepsi Etiyolojisinde Rol Oynayan Majör Nedenler ve Klinik Önemleri

Beynin bir veya birden fazla bölgesinin uyarılabilirliği belirli bir eşiği aştığında nöbet geçirme eğilimi oluşur. Epilepsi, altta yatan bir serebral patolojinin intrinsik olarak nöbet eşiğinde bir azalmaya yol açtığı ve bundan dolayı spontan tekrarlayan nöbetlere eğilimin arttığı heterojen bir klinik durumdur.^{1,2}

İlk yapılması gereken, epileptik nöbeti diğer epileptik olmayan durumlardan (dissosiyatif nöbetler, senkop, parasomniler, hareket bozuklukları vs) ayırt etmektir. Altta yatan etiyojinin belirlenmesi ise bir sonraki adımdır. Etiyoloji tek bir nöbet sonrası tekrarlama riskini etkilediğinden^{3,4}, "nöbet tekrarlama riskinin %60 ve üzerinde olması" epilepsi tanı kriterlerinden kabul edildiği için etiyojiiyi belirlemek epilepsi tanısının konulmasında önemlidir.⁵

Epilepsilerin en son sınıflamasına göre; nöbet tipi, epilepsi tipi ve epilepsi sendromu gibi üç düzlemde yeni bir çerçeve sağlamak ve her

düzeyde etiyojinin dikkate alınmasının önemi vurgulanmaktadır.⁶ ILAE sınıflamasına göre etiyojik kategoriler arasında yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immunolojik ve bilinmeyen nedenler yer almaktadır (Şekil 1).⁶

ILAE'da ilave bir kategori olarak nörodejeneratif etiyojiler yer almaktadır. Nörodejeneratif etiyoloji diğer etiyojiler içinde değerlendirilebilir ancak artan klinik önemi nedeniyle ayrı olarak ele alınması önerilmektedir.^{2,7}

Bu kategoriler birbirinin içine geçebilir; örneğin, Tübero Skleroz kompleksi gibi bazı genetik durumlar yapısal lezyonlara da neden olur veya konjenital metabolik hastalıklar etiyojide genetik ve metabolik kategorilerin her ikisine de dahil edilebilir. Ve bunlara ilave olarak, epilepsi gelişimine katkıda bulunan çok sayıda risk faktörü olabilir. Örneğin, ailesinde epilepsi öyküsü olan kişilerde travmatik beyin hasarı sonrasında epilepsi gelişme riski daha yüksektir.²

Bilinmeyen etiyojiler kategorisi, bilgi ve tanı araçlarımızın eksikliğinden kaynaklanan en büyük kategorilerden biri olmaya devam etmektedir. Bilim ilerledikçe ve tanı araçları daha yaygın hale geldikçe, daha az sayıda epilepsi bilinmeyen

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., fatmah.arslan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1019-9207

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., drmehmetcanpolat@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2197-8433

geçirilir.⁶ ILAE'nin sınıflandırma makalesi, epilepsi tedavisi ve hastanın yönetimi ile ilgili kararlarda etiolojinin belirlenmesinin kritik bir rol oynayabileceği için etiolojinin önemini vurgulamaktadır. Özellikle genetik ve nörogörüntüleme alanlarında son 30 yılda yaşanan hızlı gelişmeler, epilepsilerin patofizyolojisi ve etiolojisini anlamamız için önemliydi. Teknoloji ilerledikçe nedensel etiolojileri belirleme olanaklarımız da gelişecektir.

KAYNAKLAR

- Blümcke I, Arzimanoglou A, Beniczky S, Wiebe S. Roadmap for a competency-based educational curriculum in epileptology: report of the Epilepsy Education Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epileptic Disord* 2019; 21(2): 129-40.
- Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, Walker MC. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2021 Feb 1;23(1):1-16.
- King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1999; 352(9133): 1007-11.
- Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 200; 5(4): 317-22.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-82.
- 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.
- Zelano J, Brigo F, Garcia-Patek S. Increased risk of epilepsy in patients registered in the Swedish Dementia Registry. *Eur J Neurol* 2020; 27(1): 129-35.
- Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county: a population based study. *Epilepsia* 2015; 56(5): 699-706.
- Rajshekhar V, Raghava MV, Prabhakaran V, Oommen A, Muliyl J. Active epilepsy as an index of burden of neurocysticercosis in Vellore district, India. *Neurology* 2006; 67(12): 2135-9.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-77.
- Balestrini S, Sisodiya SM. Personalized treatment in the epilepsies: challenges and opportunities. *Exp Rev Prec Med Drug Dev* 2018; 3(4): 237-47.
- Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, Armstrong M, Brunklaus A, Cutcutache I, Diver LA, Dorris L, Gardiner S, Jollands A, Joss S, Kirkpatrick M, McLellan A, MacLeod S, O'Regan M, Page M, Pilley E, Pilz DT, Stephen E, Stewart K, Ashrafian H, Knight JC, Zuberi SM. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*. 2021 Oct 22;144(9):2879-2891.
- Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux P-M, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016; 131(2): 211-34.
- Ramantani G, Holthausen H. Epilepsy after cerebral infection: review of the literature and the potential for surgery. *Epileptic Disord* 2017; 19(2): 117-36.
- Campistol J, Plecko B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2015; 17(3): 229-42.
- Blümcke I, Aronica E, Miyata H, Sarnat HB, Thom M, Roessler K, et al. International recommendation for a comprehensive neuropathologic workup of epilepsy surgery brain tissue: A consensus Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2016; 57(3): 348-58.
- Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med* 2017; 377(17): 1648-56.
- Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, 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(7): 1315-29.
- Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia* 2019; 60(6): 1054-68.
- Walker MC. Hippocampal sclerosis: causes and prevention. *Semin Neurol* 2015; 35(3): 193-200.
- van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6(5): 421-30.
- Blümcke I, Aronica E, Becker A, Capper D, Coras R, Honavar M, et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours - the 2016 WHO classification. *Nat Rev Neurol* 2016; 12(12): 732-40.
- Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmieri A, 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(1): 158-74.
- Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 710-26.

25. Josephson CB, Leach J-P, Duncan R, Roberts RC, Counsell CE, Al-Shahi Salman R. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations. *Neurology* 2011; 76(18): 1548-54.
26. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: a review. *Pediatric Neurology* 2004; 30(5): 303-10.
27. Steinhäuser C, Grunnet M, Carmignoto G. Crucial role of astrocytes in temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 2016; 323: 157-69.
28. 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): 1105-10.
29. Tubi MA, Lutkenhoff E, Blanco MB, McArthur D, Vilablanca P, Ellingson B, et al. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: A longitudinal study. *Neurobiol Dis* 2019; 123: 115-21.
30. Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, Hartmann C, Moller RS, Hjalgrim H, et al. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology* 2014; 82(14): 1245-53.
31. Zhang Y-H, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology* 2017; 89(12): 1210-9.
32. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007; 130(3): 843-52.
33. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, De Jonghe P, Zara F, et al. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52(2): 24-9.
34. Sadleir LG, Mountier EI, Gill D, Davis S, Joshi C, DeVile C, et al. Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome: Early profound Thr226Met phenotype. *Neurology* 2017; 89(10): 1035-42.
35. 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): 304-16.
36. Balestrini S, Sisodiya SM. Treatment of Epileptic Encephalopathies. *Curr Pharm Des* 2017; 23(37): 5667-90.
37. Abou-Khalil B, Auce P, Avbersek A, Bahlo M, Balding DJ, Bast T, et al. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nat Commun* 2018; 9(1): 5269.
38. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405-24.
39. Street JS, Qiu Y, Lignani G. Are Genetic Therapies for Epilepsy Ready for the Clinic? *Epilepsy Curr.* 2023 May 19;23(4):245-250.
40. Hussein AS, Shafraan SD. Acute bacterial meningitis in adults. a 12-year review. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(6): 360-8.
41. Preux P-M, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* 2005; 4(1): 21-31.
42. Garcia HH, Modi M. Helminthic parasites and seizures. *Epilepsia* 2008; 49(s6): 25-32.
43. Michael BD, Solomon T. Seizures and encephalitis: Clinical features, management, and potential pathophysiologic mechanisms. *Epilepsia* 2012; 53(s4): 63-71.
44. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988; 38(9): 1407-10.
45. Carpio A, Chang M, Zhang H, Romo ML, Jaramillo A, Hauser WA, et al. Exploring the complex associations over time among albendazole treatment, cyst evolution, and seizure outcomes in neurocysticercosis. *Epilepsia* 2019; 60(9): 1820-8.
46. Angel MJ, Young GB. Metabolic encephalopathies. *Neurol Clin* 2011; 29(4): 837-82.
47. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336(8726): 1267-71.
48. Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55(1): 23-36.
49. Wolf NI, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2005; 7(2): 67-81.
50. Dulac O, Plecko B, Gataullina S, Wolf NI. Occasional seizures, epilepsy, and inborn errors of metabolism. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 727-39.
51. Stockler S, Plecko B, Gospe SM, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, 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(1): 48-60.
52. Gras D, Roze E, Caillet S, Méneret A, Doummar D, Billette de Villemeur T, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris)*. 170(2): 91-9.
53. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(6): 1192-230.
54. Milone M, Massie R. Polymerase gamma 1 mutations: clinical correlations. *Neurologist* 2010; 16(2): 84-91.
55. Vezzani A, Friedman A. Brain inflammation as a biomarker in epilepsy. *Biomark Med* 2011; 5(5): 607-14.
56. Wang L, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Int Med* 2015; 278(4): 369-95.
57. Devinsky O, Schein A, Najjar S. Epilepsy associated with systemic autoimmune disorders. *Epilepsy Curr* 2013; 13(2): 62-8.
58. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest* 2019; 129(3): 926-40.
59. Serafini A, Lukas RV, VanHaerents S, Warnke P, Tao JX, Rose S, et al. Paraneoplastic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016; 61: 51-8.

60. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, 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): 745-52.
61. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol* 2014; 13(2): 195-205.
62. Friedman D, Honig LS, Scarmeas N. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18(4): 285-94.
63. Gruntz K, Bloechliger M, Becker C, Jick SS, Fuhr P, Meier CR, et al. Parkinson disease and the risk of epileptic seizures. *Ann Neurol* 2018; 83(2): 363-74.
64. Möller JC, Hamer HM, Oertel WH, Rosenow F. Late-onset myoclonic epilepsy in Down's syndrome (LO-MEDS). *Seizure* 2002; 11(A): 303-5.
65. Asadi-Pooya AA, Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav.* 2005 Mar;6(2):203-6.
66. Asadi-Pooya AA, Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav.* 2005 Mar;6(2):203-6.
67. 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;23(9):708-16.
68. Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal Seizures: Diagnosis, Etiologies, and Management. *Semin Neurol.* 2020 Apr;40(2):246-256.
69. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol.* 2007 Apr 15;165(8):911-8.

EPİLEPTOGENEZİS VE EPİLEPSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Esmâ ŞENGENÇ¹

Sema SALTİK²

GİRİŞ

Epileptik Nöbet: Nöronların anormal aşırı elektiriksel aktivitesi sonucu davranış, duyu ve hareketlerde değişikliğe yol açan semptom ve bulgulardır. Nöbet latince ele geçirmek anlamında kullanılır. Epilepsinin kelime anlamı ise yakalamak, sarsmak, tutmaktır. Epilepsi genel olarak; beynin devamlı epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ve bu durumun yarattığı nörobiyolojik, kognitif, psikososyal ve sosyal sonuçlar ile karakterize bir beyin hastalığıdır. Epilepsi hastalığından bahsetmek için en az bir epileptik nöbet geçirilmiş olması şartı aranır.¹

Epilepsi; Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından en son 2014 yılında, en az bir epilepsi nöbeti varlığına ek olarak tekrarlayan nöbetleri oluşturmaya yatkın bir durum olarak ele alınıp; tanı için aşağıda ki kriterlerden en az birinin varlığı yeterli bulunmuştur:

1. 24 saatten daha uzun aralıklarla meydana gelen en az iki tetiklenmemiş veya refleks özellikli nöbet varlığı
2. En az bir tetiklenmemiş veya refleks özellikli nöbet ve 10 yıl içerisindeki nöbet tekrarlama

riskinin en az iki tetiklenmemiş nöbet varlığındaki riske benzer olması (en az %60)

3. Bir epilepsi sendromu tanısı olması.²

Epilepsi ilk kez M.Ö. 5. yy da Hipokrat tarafından tanımlanmış bilinen en eski hastalıklarından biridir. Sık görülen bir nörolojik hastalık olmasına rağmen henüz patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır.³ Epilepsinin değişik tiplerinin altında yatan ortak mekanizma eksitator ve inhibitör nörotransmisyon dengesinin disregulasyonu ve bir grup nöronun nöronal uyarlabilirliğinin sürekli olarak artmasıdır. Bu durum travma, enfeksiyon, immünolojik, hipoksi, metabolik bozukluk, yapısal bozukluk, genetik durumlar gibi bir çok nedenle ilişkili olabilir. Ancak günümüzde halen altta yatan etiyolojik nedenin bulunamadığı olguların sayısı az değildir.⁴

Epileptogenez; Normal bir beynin epileptik nöbete duyarlı, spontan tekrarlayan nöbetler oluşturabilecek bir beyne dönüşmesi sürecine denir. Bu süreçteki değişiklikler hem hücresel düzeyde (iyon kanalları, reseptörler) hem de nöronlar arası devrelerde gözlenebilir.⁵ Bu terim genellikle beyinde tanımlanabilir yapısal bir lezyonla ortaya çıkan semptomatik (edinsel) epilepsi gelişimi ile

¹ Uzm. Dr., Biruni Üniversite Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD., dresmasengenc@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4002-785X

² Prof. Dr., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., semasaltik@superonline.com, ORCID iD: 0000-0002-6749-5795

ler ve kronik dönemde tedaviye dirençli epilepsi gelişecektir.⁴⁴

SONUÇ

Epilepsinin patofizyolojisi ve epileptogenez ile ilgili pek çok mekanizma gündemde olup, halen çalışmalar devam etmektedir. Epileptogenez ile ilgili çalışmalar ve bu konunun daha çok aydınlatılması özellikle dirençli epilepsilerde tedavi olasılığı açısından çok önemlidir. Ayrıca, nöbetler başlamadan önleyici tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini de gündeme getirebilir.

KAYNAKLAR

- Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav.*2010 Jan;17 (1):103-8.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55:475–82.
- Asla Pitkänen, Katarzyna Lukasiuk. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol* 2011; 10: 173–86.
- Shellhaas RA, Glass HC, Chang T. Neonatal Seizures. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, eds. *Swaiman's Pediatric Neurology principles and practice (6th ed)* Elsevier, Printed in China. 2017.p.129-37.
- Pitkänen A, Engel J Jr. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics.* (2014) 11:231–41.
- Asla Pitkänen, Katarzyna Lukasiuk. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol* 2011; 10: 173–86.
- Zara F, Bianchi A. The impact of genetics on the classification of epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2009; 50 (suppl 5): 11–14.
- Engel J Jr, Pedley TA. What is epilepsy? In: *Epilepsy: A comprehensive textbook.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 2005: 1–11.
- Cayo Almeida , Renan Paschoalino Pongilio , Marília Inês Mório et al. Distinct Cell-specific Roles of NOX2 and MyD88 in Epileptogenesis. Volume 10 – 2022 04 July 2022.
- Sanjay N. Rakhade and Frances E. Jensen. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2009 July ; 5(7): 380.
- Blair RE, Sombati S, Lawrence DC, Mc Cay BD, De Lorenzo RJ. Epileptogenesis causes acute and chronic increases in GABAA receptor endocytosis that contributes to the induction and maintenance of seizures in the hippocampal culture model of acquired epilepsy. *J. Pharmacol, Exp. Ther.* 2004;310: 871-80.
- Dube C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram Tz. Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann. Neurol.* 2005;57:152-5.
- Shapiro LA, Wang L, Ribak CE. Rapid astrocyte and microglial activation following pilocarpine-induced seizures in rats. *Epilepsia.* 2008;49(2):33-41.
- Anna-Maria Katsarou, Aristeia S. Galanopoulou, and Solomon L. Moshé. Epileptogenesis in neonatal brain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018 June ; 23(3): 159–167.
- Simeone TA, Sanchez RM, Rho JM. Molecular biology and ontogeny of glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *J Child Neurol.* 2004 May;19(5):343-60.
- Lukasiuk K, Pitkänen A. Seizure-induced gene expression. In: *Encyclopedia of basic epilepsy research.* Oxford: Academic Press, 2009: 1302–09.
- Gaetano Terrone, Alberto Pauletti , Rosaria Pascente et al. Preventing epileptogenesis: A realistic goal? *Pharmacological research.* 110(2016) 96-100.
- Erkan Aksöz. Nöroinflamasyonun Epileptogenezdeki Rolü ve Antiepileptojenik Tedavide Nöroinflamasyona Yönelik Hedefler. *SdÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* Cilt 9 Sayı 2 / 2018.
- Ekici A. Epilepsinin patofizyolojisi. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.8-14
- Aronica E, Bauer S, Bozzi Y, Caleo M, Dingledine R, Gorter JA, et al. Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models. *Epilepsia.* 2017; 58: 27-38.
- Ostendorf AP, Wong M. mTOR inhibition in epilepsy: rationale and clinical perspectives. *CNS Drugs.* 2015;29(2):91-9.
- Aroniadou-Anderjaska v, Fritsch B, Qashu F, Braga MF. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008;78(2-3):102-16.
- Henshall DC, Engel T. Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts. *Front Cell Neurosci.* 2013;7: 110.
- Parent JM. The role of seizure-induced neurogenesis in epileptogenesis and brain repair. *Epilepsy Res.* 2002;50(1-2):179-89.
- Lukasiuk K, Dabrowski M, Adach A, et al. Epileptogenesis-related genes revisited. *Prog Brain Res* 2006;158:223-41.
- Robel S Susan C Buckingham, Jessica L Boni et al. Reactive astrogliosis causes the development of spontaneous seizures. *J. Neurosci* 35, 3330–3345 (2015).
- Uhlmann EJ et al. Astrocyte-specific TSC1 conditional knockout mice exhibit abnormal neuronal organization and seizures. *Ann. Neurol* 52, 285–296 (2002).
- Thomas Sutula. Seizure-Induced Axonal Sprouting: Assessing Connections Between Injury, Local Circuits, and Epileptogenesis. *Epilepsy Curr.* 2002;2(3):86-91.
- Baker AJ, Phan N, Moulton RJ, et al. Attenuation of the electrophysiological function of the corpus callosum after fluid percussion injury in the rat. *J Neurotrauma.* 2002;19:587-99.

30. Gall CM, Lynch G. Integrins, synaptic plasticity and epileptogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2004;548:12-33.
31. Van vliet EA, da Costa Araújo S, Redeker S, van Schaik R, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Bra- in.* 2007;130: 521-34.
32. Dityatev A. Remodeling of extracellular matrix and epi- leptogenesis. *Epilepsia.* 2010;51:61-5.
33. Lapo Bonosi, Umberto Emanuele Benigno, Sofia Musso et al. The Role of Aquaporins in Epileptogenesis—A Sys- tematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 25;24(15):11923.
34. Iori v, Iyer AM, Ravizza T, Beltrame L, Paracchini L, Mar- chini S, et al. Blockade of the IL1R1/TLR4 pathway me- diates disease modification therapeutic effects in a model of acquired epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2017;99:12- 23.
35. Schutte SS, Schutte RJ, Barragan Ev, O' - Dowd DK. Model systems for studying cellular mechanisms of SCN1A-re- lated epilepsy. *J Neurophysiol.* 2016;115(4):1755-66.
36. Gary Jean , Joseph Carton , Kaleem Haq et al. *Front. Cell. Neurosci.*, 02 August 2023.
37. Galanopoulou AS. Mutations affecting GABAergic sig- naling in seizures and epilepsy. *Pflügers Archiv.* 2010; 460:505–23.
38. Ure J, Baudry M, Perassolo M. Metabotropic glutamate receptors and epilepsy. *J Neurol Sci.* 2006 Aug 15;247 (1):1-9.
39. Lancaster E. The diagnosis and treatment of auto- immune encephalitis. *J Clin Neurol (Seoul, Korea).* 2016;12(1):1–13. 10.
40. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest.* 2019;129(3):926–40. 11.
41. Julia Flammer Tradite Neziraj Stephan Rüegg et al. Im- mune Mechanisms in Epileptogenesis: Update on Diag- nosis and Treatment of Autoimmune Epilepsy Syndro- mes. *Drugs (2023)* 83:135–158.
42. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NM- DA receptor encephalitis. *J Neurosci.* 2010;30(17):5866– 75.].
43. Petit-Pedrol M, Sell J, Planagumà J, Mannara F, Radose- vic M, Haselmann H, et al. LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain.* 2018;141(11):3144–59.
44. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Arman- gue T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, et al. Investiga- tions in GABA(A) receptor antibody-associated encep- halitis. *Neurology.* 2017;88(11):1012–20.

EPİLEPSİ GENETİĞİ

Hatice Hilal KIRKGÖZ¹

Aycan ÜNALP²

GİRİŞ

Epilepsi, çeşitli fenotipik özelliklere ve yüksek oranda genetik heterojeniteye sahip, sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir.¹ Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, epilepsi hastalığına sahip 70 milyondan fazla kişi olup, 10,5 milyon gibi yüksek bir rakamını çocuk yaş grubu oluşturmaktadır.^{2,3} Epilepsiler güçlü bir genetik yatkınlığa sahiptirler; genetik faktörler epilepsi insidans oranının % 70-80' ini oluşturmaktadır.^{4,5} Genler tek başlarına ya da çevresel faktörlerle birlikte; doğrudan epilepsiye neden olabilmekle birlikte, epilepsiye yol açabilecek beyin malformasyonlarına veya kalıtsal metabolik hastalıklara neden olarak epilepsi nedeni olabilirler.

Epilepsi genetiği, teknolojik gelişmeler ve gen keşiflerinin etkisiyle hızla gelişmektedir, tedavi alanında ciddi dönüşümlere yol açmaktadır. Epilepsili ebeveynlerin çocuklarında epilepsiye yakalanma olasılığı, epilepsi türüne bağlı olarak etkilenmemiş ebeveynlerin çocuklarına göre 2 ila 10 kat daha fazladır.⁶ En büyük ilerlemeler ailelerde meydana gelen epilepsi sendromlarının otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı özellikler olarak anlaşılmasında sağlanmıştır. Bu

“tek gen” bozukluklarındaki yaygın klinik varyasyon, spesifik gen mutasyonuna (genotip-fenotip korelasyonu) ve tanımlanamayan modifiye edici gen ve çevresel faktörlere atfedilir. “Tek gen” formlarına ek olarak, epilepsi sendromlarının en az %45'inin genetik olarak kompleks (çoklu genlerden dolayı) ya da multifaktöriyel (hem genetik hem de genetik olmayan faktörlerden dolayı) olduğu düşünülmektedir. Aralarında iyon kanalı genlerinin yaygın olduğu iyon transportu, hücre büyümesi ve farklılaşması, sinaptik süreç düzenlemesi, hücre içi ve hücreler arası küçük molekül taşınması ve metabolizması, gen transkripsiyonu ve translasyon düzenlemesi dahil olmak üzere epilepsi ile ilgili artan sayıda patojenik gen keşfedilmiştir.⁷ Epilepsinin etiolojisini anlamak, hem hastaların klinik yönetimi hem de gelecekteki tedavileri yönlendirecek nörobiyolojik araştırmaların yürütülmesi için gereklidir.⁵ Genetik araştırmalar çocukluk çağı epilepsilerinin etiolojilerini aydınlatmakla birlikte uygun tedavi olanakları ve prognozunu daha doğru anlaşılmasını sağlar.⁸

2017 yılında Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği (ILAE) tarafından kurulan Nöroloji ve Tanımlar Görev Grubunun çalışmaları epilepsi sendromunu “çoğunlukla spesifik etiolojik bul-

¹ Uzm. Dr., SBÜ, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD., hhilaldoganyahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-1098-7024

² SBÜ, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD., aycan.unalp67@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-3611-5059

KAYNAKLAR

- Blazekovic A, Gotovac Jercic K, Meglaj S, et al. Genetics of Pediatric Epilepsy: Next-Generation Sequencing in Clinical Practice. *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1466.
- Loscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*. 2020;72:606–38.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88:296–303.
- Thijis RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393:689–70.
- Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy—a clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:283–92.
- Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain* 2014;137(Pt 3):795–805.
- Han X, Fang F. Research progress on mitochondrial-related epilepsy in children. *Chin J Pract Pediatrics*. 2020;35:805–11.
- Knowles JK, Helbig I, Metcalf CS, et al. Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress. *Epilepsia*. 2022;63:2461–75)
- 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.
- Myers KA. Genetic Epilepsy Syndromes. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2022;28(2):339–362.
- Perucca P. Genetics of Focal Epilepsies: What Do We Know and Where Are We Heading?. *Epilepsy Curr*. 2018;18(6):356–362.
- Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86(19):1834–1842.
- Derry CP, Heron SE, Phillips F, et al. Severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy associated with psychiatric disorders and intellectual disability. *Epilepsia*. 2008;49(12):2125–2129.
- Ottman R, Risch N, Hauser WA, et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Genet*. 1995;10(1):56–60.
- Michelucci R, Poza JJ, Sofia V, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epitempin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. *Epilepsia*. 2003;44(10):1289–1297.
- Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet*. 2013;45(5):546–551.
- Bar-Peled L, Chantranupong L, Cherniack AD, et al. A Tumor suppressor complex with GAP activity for the Rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1. *Science*. 2013;340(6136):1100–1106.
- Ricos MG, Hodgson BL, Pippucci T, et al. Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. *Ann Neurol*. 2016;79(1):120–131.
- Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*. 2010;133(11):3221–3231.
- Perucca P, Crompton DE, Bellows ST, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy and the borderland of déjà vu. *Ann Neurol*. 2017;82(2):166–176.
- Gooley S, Crompton DE, Berkovic SF. ILAE Genetic Literacy Series: familial focal epilepsy syndromes. *Epileptic Disord*. 2022;24(2):221–228.
- Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:10–14.
- Mullen SA, Berkovic SF; ILAE Genetics Commission. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2018;59(6):1148–1153.
- Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet*. 2001;28(1):49–52.
- Cossette P, Liu L, Brisebois K, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2002;31(2):184–189.
- De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med*. 1991;325(10):703–709.
- Suls A, Dedeken P, Goffin K, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1831–1844.
- Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia*. 2012;53(12):e204–e207.
- Perucca P, Perucca E. Identifying mutations in epilepsy genes: Impact on treatment selection. *Epilepsy Res*. 2019;152:18–30.
- Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*. 2009;41(2):160–162.
- Howell KB, Eggers S, Dalziel K, et al. A population-based cost-effectiveness study of early genetic testing in severe epilepsies of infancy. *Epilepsia*. 2018;59(6):1177–1187.
- 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):676–685.
- 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.
- Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 2:3–9.
- Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the

- sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001;68(6):1327-1332.
36. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, et al. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 2:24-29.
 37. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia.* 2017;58(11):1807-1816.
 38. Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain.* 2021;144(1):32-43.
 39. Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol.* 2017;68:18-34.e3.
 40. Lindy AS, Stosser MB, Butler E, et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia.* 2018;59(5):1062-1071.
 41. Okuda K, Kobayashi S, Fukaya M, et al. CDKL5 controls postsynaptic localization of GluN2B-containing NMDA receptors in the hippocampus and regulates seizure susceptibility. *Neurobiol Dis.* 2017;106:158-170.
 42. Ricciardi S, Ungaro F, Hambrock M, et al. CDKL5 ensures excitatory synapse stability by reinforcing NGL1-PSD95 interaction in the postsynaptic compartment and is impaired in patient iPSC-derived neurons. *Nat Cell Biol.* 2012;14(9):911-923.
 43. Hector RD, Kalscheuer VM, Hennig F, et al. CDKL5 variants: Improving our understanding of a rare neurologic disorder. *Neurol Genet.* 2017;3(6):e200. Published 2017 Dec 15.
 44. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia.* 2015;56(5):685-691.
 45. Orhan G, Bock M, Schepers D, et al. Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2014;75(3):382-394.
 46. Devaux J, Abidi A, Roubertie A, et al. A Kv7.2 mutation associated with early onset epileptic encephalopathy with suppression-burst enhances Kv7/M channel activity. *Epilepsia.* 2016;57(5):e87-e93.
 47. Specchio N, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Piccioli M, et al. Diagnosing photosensitive epilepsy: fancy new versus old fashioned techniques in patients with different epileptic syndromes. *Brain Dev.* 2011;33(4):294-300.
 48. Kolc KL, Sadleir LG, Scheffer IE, et al. A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Mol Psychiatry.* 2019;24(2):241-251.
 49. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females [published correction appears in *PLoS Genet.* 2009 Apr;5(4). doi: 10.1371/annotation/314060d5-06da-46e0-b9e4-57194e8ece3a]. *PLoS Genet.* 2009;5(2):e1000381.
 50. Sadat R, Emrick L. Genetic Testing and Counseling and Child Neurology. *Neurol Clin.* 2021;39(3):705-717.
 51. Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC; ILAE Genetics Commission. Primer Part 1-The building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia.* 2016;57(6):861-868.
 52. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson genetics in medicine.* 8th edition. Elsevier; 2016. p. 546.
 53. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424.
 54. Chen WL, Mefford HC. Diagnostic Considerations in the Epilepsies-Testing Strategies, Test Type Advantages, and Limitations. *Neurotherapeutics.* 2021;18(3):1468-1477.
 55. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet.* 2003;361(9365):1281-1289.
 56. Nishiwaki T, Hirano M, Kumazawa M, Ueno S. Mosaicism and phenotype in ring chromosome 20 syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(3):205-208.
 57. Daber RD, Conlin LK, Leonard LD, et al. Ring chromosome 20. *Eur J Med Genet.* 2012;55(5):381-387.
 58. Jähn JA, von Spiczak S, Muhle H, et al. Iterative phenotyping of 15q11.2, 15q13.3 and 16p13.11 microdeletion carriers in pediatric epilepsies. *Epilepsy Res.* 2014;108(1):109-116.
 59. Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet.* 1997;61(3):642-650.
 60. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med.* 2008;359(16):1685-1699.
 61. Bassuk AG, Geraghty E, Wu S, et al. Deletions of 16p11.2 and 19p13.2 in a family with intellectual disability and generalized epilepsy. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(7):1722-1725.
 62. Coppola A, Cellini E, Stamberger H, et al. Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy plus. *Epilepsia.* 2019;60(4):689-706.
 63. Borlot F, Regan BM, Bassett AS, Stavropoulos DJ, Andrade DM. Prevalence of Pathogenic Copy Number Variation in Adults With Pediatric-Onset Epilepsy and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 2017;74(11):1301-1311.
 64. Myers CT, Mefford HC. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med.* 2015;7(1):91. Published 2015 Aug 25.
 65. Calhoun JD, Carvill GL. Unravelling the genetic architecture of autosomal recessive epilepsy in the genomic era. *J Neurogenet.* 2018;32(4):295-312.
 66. Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC; International League Against Epilepsy Genetics Commission. Genetic literacy series: Primer part 2-Paradigm shifts in epilepsy genetics. *Epilepsia.* 2018;59(6):1138-1147.

67. Liu Y, Schubert J, Sonnenberg L, et al. Neuronal mechanisms of mutations in SCN8A causing epilepsy or intellectual disability. *Brain*. 2019;142(2):376-390.
68. Trudeau MM, Dalton JC, Day JW, Ranum LP, Meisler MH. Heterozygosity for a protein truncation mutation of sodium channel SCN8A in a patient with cerebellar atrophy, ataxia, and mental retardation. *J Med Genet*. 2006;43(6):527-530.
69. Boerma RS, Braun KP, van den Broek MP, et al. Remarkable Phenytoin Sensitivity in 4 Children with SCN8A-related Epilepsy: A Molecular Neuropharmacological Approach [published correction appears in *Neurotherapeutics*. 2016 Jan;13(1):238. van de Broek, Maarten P H [Corrected to van den Broek, Marcel P H]]. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):192-197.
70. Heinzen EL. Somatic variants in epilepsy - advancing gene discovery and disease mechanisms. *Curr Opin Genet Dev*. 2020;65:1-7.
71. Niestroj LM, Perez-Palma E, Howrigan DP, et al. Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects. *Brain*. 2020;143(7):2106-2118.
72. Borlot F, Regan BM, Bassett AS, Stavropoulos DJ, Andrade DM. Prevalence of Pathogenic Copy Number Variation in Adults With Pediatric-Onset Epilepsy and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*. 2017;74(11):1301-1311.
73. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):749-764.
74. Krey I, Platzer K, Esterhuizen A, et al. Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. Epileptic Disord*. 2022;24(5):765-786.
75. Møller RS, Larsen LH, Johannesen KM, et al. Gene Panel Testing in Epileptic Encephalopathies and Familial Epilepsies. *Mol Syndromol*. 2016;7(4):210-219.
76. Allen NM, Conroy J, Shahwan A, et al. Unexplained early onset epileptic encephalopathy: Exome screening and phenotype expansion. *Epilepsia*. 2016;57(1):e12-e17.
77. Snoeijs-Schouwenaars FM, van Ool JS, Verhoeven JS, et al. Diagnostic exome sequencing in 100 consecutive patients with both epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia*. 2019;60(1):155-164.
78. Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN, et al. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med*. 2016;18(9):898-905.
79. Palmer EE, Sachdev R, Macintosh R, et al. Diagnostic Yield of Whole Genome Sequencing After Nondiagnostic Exome Sequencing or Gene Panel in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology*. 2021;96(13):e1770-e1782.
80. Stödberg T, Tomson T, Barbaro M, et al. Epilepsy syndromes, etiologies, and the use of next-generation sequencing in epilepsy presenting in the first 2 years of life: A population-based study. *Epilepsia*. 2020;61(11):2486-2499.
81. Demarest ST, Brooks-Kayal A. From molecules to medicines: the dawn of targeted therapies for genetic epilepsies. *Nat Rev Neurol* 2018; 14(12): 735-45.
82. Truty R, Patil N, Sankar R, et al. Possible precision medicine implications from genetic testing using combined detection of sequence and intragenic copy number variants in a large cohort with childhood epilepsy. *Epilepsia Open*. 2019;4(3):397-408.



EPİLEPSİ VE EPİLEPSİ SENDROMLARININ SINIFLANDIRILMASI

Burcu KARAKAYALI¹
Dilşad TÜRKDOĞAN²

GİRİŞ

Epileptik nöbetlerin klinik ve elektrografik sınıflaması Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından ilk olarak 1969 yılında yapılmıştır; bu sınıflama 1981 yılında revize edilmiştir.^{1,2} Epilepsi ve epilepsi sendromlarının ilk sınıflaması ise 1985 yılında önerilerek 1989 yılında revize edilmiştir.^{3,4} ILAE 1989 sınıflamasında epilepsi nedenleri idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak sınıflanırken, 2010 yılında ILAE yeni sınıflamasında ise epilepsiler genetik, yapısal/metabolik ve sebebi bilinmeyen olarak üç ana gruba ayrılmıştır.^{4,5} Bu sınıflamada nöbet tipleri esas olarak fokal ve jeneralize olarak tanımlanmakta, bu iki gruba tam olarak uymayan nöbetler bilinmeyen grup olarak ayrılmaktadır.⁵ ILAE 2010 sınıflamasını, 2017 sınıflaması izlemiştir.⁶ 2022 yılında ise ILAE tarafından yeni epilepsi sendromları sınıflaması duyurulmuştur.⁷ Bu sınıflamada 2017 nöbet ve epilepsi sınıflamasına dair değişiklik yapılmamıştır; 2017 nöbet sınıflamasına sadakat ile epilepsi sendromları sınıflandırılmıştır. ILAE resmi internet sitesi epilepsydiagnosis.org halen 2017 Epilepsi sendromlar sınıflamasını yayınlamakta-

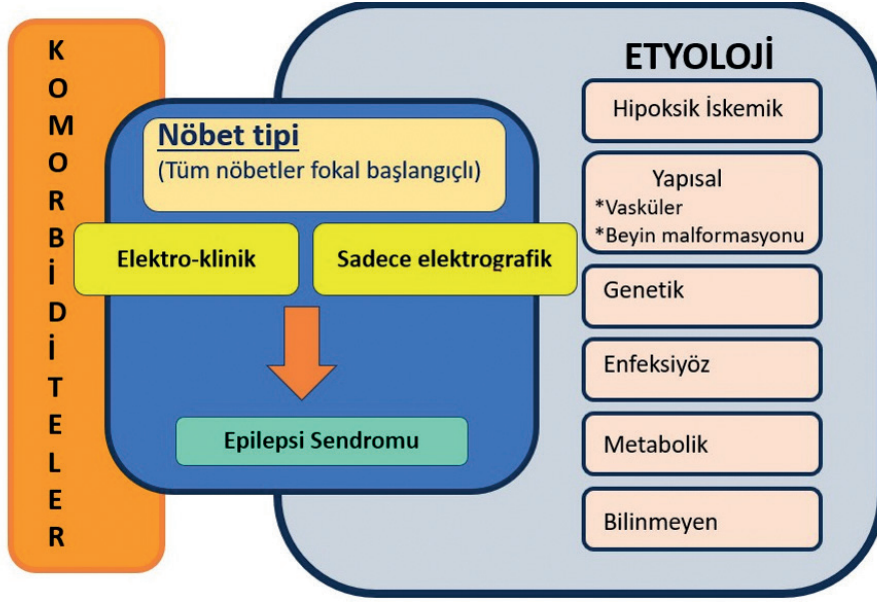
dır ancak güncel yayınların 2022 Epilepsi sendromları sınıflamasına atıfta bulunmaya başladığı görülmektedir.⁸ Metinde her iki sınıflamaya da yer verilecektir.

ILAE 2017 NÖBET, EPİLEPSİ VE EPİLEPSİ SENDROMLARI SINIFLAMASI

ILAE 2017 sınıflamasında epilepsiye ait klinik özellikler üç aşamada gruplandırılmıştır; nöbetler, epilepsiler ve epilepsi sendromları. Her aşamada etyoloji ve eşlik eden komorbiditeler ayrıca vurgulanmıştır.^{6,9} Nöbet; beyindeki nöronların anormal, aşırı ve eş zamanlı olarak uyarılması sonucunda ortaya çıkan geçici belirti ve bulgular olarak tanımlanmaktadır.¹⁰ Epilepsi tanısı ise birbirinden en az yirmi dört saat ara ile görülen iki ayrı tetiklenmemiş nöbet varlığı gerektirir.¹¹ Epilepsi sendromu nöbet tipleri, elektroensefalografi (EEG) ve görüntüleme özellikleri ile bir arada değerlendirildiğinde tanımlanabilmektedir. Her epilepsi sendromuna has unsurlar, özellikle yaş-bağımlı özellikler mevcuttur. Epilepsi sendromları sıklıkla birden fazla epilepsi tipini içermektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., burcukarakayali@hotmail.com, ORCID iD 0000-0002-7969-7941

² Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., dturkdogan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6607-5860



Resim 6. Yenidoğan nöbetleri ve epilepsi sendromlarına yaklaşım.¹⁷

KAYNAKLAR

- Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10(suppl):14–21.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22:489–501.
- 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;22:489–501.
- 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.
- 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.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–521.
- Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshé SL. Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*. 2022;63:1330–1332.
- Epilepsydiagnosis.org*; Text on this website last updated July 15,2022, website is owned by the International League Against Epilepsy(ILAE). “ EPILEPSY CLASSIFICATION (epilepsydiagnosis.org)”
- Sarmast ST, Abdullahi AM, Jahan N. Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limitations and Recommendations for Future Action. *Cureus*. 2020 Sep 20;12(9):e10549.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522–530.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55:475–482.
- Wirrell, EC, Nabbout, R, Scheffer, IE, Alsaadi, T, Bogacz, A, French, JA, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63: 1333–1348. <https://doi.org/10.1111/epi.17237>
- Zuberi, SM, Wirrell, E, Yozawitz, E, Wilmshurst, 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. *Epilepsia*. 2022; 63: 1349–1397. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>
- 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>
15. Riney, K, Bogacz, A, Somerville, E, Hirsch, E, Nabbut, R, Scheffer, IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63: 1443–1474. <https://doi.org/10.1111/epi.17240>
 16. 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>
 17. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, Vanhatalo S, Yozawitz E, de Vries LS, Put-
henveettil Vinayan K, Triki CC, Wilmshurst JM, Yamamoto H, Zuberi SM. 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. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology*. 1987;37(12):1837–44.
 19. Mizrahi EM, Pressler RM. Foundations of neonatal epileptology: classification of seizures and epilepsies in the neonate and their aetiology, electroencephalography, prognosis and pathophysiology. In: Moshé SL, Cross JH, de Bellescize J, de Vries L, Nordli D, Vigevano F, editors. *Seizures and Syndromes of Onset in the First Two Years of Life*. Paris: John Libbey; 2015.
 20. Nagarajan L, Ghosh S, Palumbo L. Ictal electroencephalograms in neonatal seizures: characteristics and associations. *Pediatr Neurol*. 2011



ILAE 2022 EPİLEPSİ SENDROMLARININ TANIMI VE SINIFLANDIRMASI RAPORU: EPİLEPSİ SENDROMLARININ TANI KRİTERLERİ

Fatma HANCI¹

Mehmet CANPOLAT²

GİRİŞ

Epilepsiler, farklı etiyojilere, çeşitli elektroklinik prezentasyonlara ve farklı klinik sonuçlara sahip geniş bir hastalık grubudur.¹

2017 Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) Epilepsi Sınıflandırmasını, (1) nöbet tipi, (2) epilepsi tipi ve (3) epilepsi sendromu dahil olmak üzere üç tanısallık seviyede tanımladı ve her seviyede etiyojisi ve komorbiditelerin dikkate alınması gerektiğini vurguladı.^{1,2}

ILAE'nin bu makale serisi, epilepsi sendromlarını tanımlamak için 2017 yılında ILAE tarafından kurulan Çalışma Gruplarının tanım, tanı kriterleri, görüş ve önerilerini içermektedir. Epilepsi sendromunu "çoğunlukla spesifik etiyojistik bulgularla (yapısal, genetik, metabolik, immünolojik ve enfeksiyöz) desteklenen klinik ve EEG özelliklerinin karakteristik bir kümesi" olarak tanımlamışlardır. Epilepsili bir bireyde sendrom tanısı prognoz ve tedavi açısından önemli sonuçlara sahiptir. Sendromların sıklıkla yaşa bağlı belirtileri vardır; bu da bunların tipik olarak belirli yaşlarda başladığı anlamına gelir. Çoğu sendrom spesifik entelektüel, psikiyatrik ve diğer komorbiditelerle

ilişkilidir; bazı sendromlarda ise bu tür komorbiditelerin yokluğu karakteristik bir özelliktir.^{1,2}

Epilepsi sendromları geleneksel olarak başlangıç yaşına göre gruplandırılmaktadır. Buna göre, ILAE'nin bu makale serisi, yenidoğanlarda ve bebeklerde (2 yaşına kadar) başlayan sendromları, çocuklukta başlayan sendromları ve yetişkin yaşlarda (hem pediatrik hem de yetişkin hastalarda) başlayabilen sendromları ayrı ayrı tanımlamaktadır.³⁻⁵ Ayrıca idiyopatik jeneralize epileptik sendromlar ile ilgili de ayrı bir makale yayınlanmıştır.⁶

Sendromlar ayrıca nöbet tipine/tiplerine göre jeneralize, fokal veya jeneralize ve fokal olarak alt bölümlere ayrılır ve gelişimsel ve epileptik ensefalopati (DEE) veya ilerleyici nörolojik gelişim geriliği ile birlikte olan sendromlar ayrı bir kategoriye ayrılır. Bu durum için 2017 Epilepsi Sınıflandırması hem altta yatan etiyojisiye (gelişimsel ensefalopati) hem de üst üste gelen epileptik aktiviteye (epileptik ensefalopati) bağlı olabilecek gelişimsel bozuklukla ilişkili bu epilepsiyi belirtmek için gelişimsel ve epileptik ensefalopati (DEE) terimini önerdi. Çoğu DEE yaşamın çok erken dönemlerinde ortaya çıkar.²

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., fatmah.arslan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1019-9207

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., drmehmetcanpolat@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2197-8433

Tablo 6. JTK nöbetler için tanı kriterleri.⁶

	Zorunlu	Uyarı	Dışlayıcı
Nöbetler	Jeneralize tonik klonik nöbetler	Sürekli tek taraflı fokal semiyoloji	Jeneralize miyoklonik-tonik-klonik nöbetler (JME'yi düşünün) Başka herhangi bir nöbet türü
EEG	3–5.5-Hz jeneralize diken/çoklu diken dalga deşarjları		Fokal yavaşlama Sürekli tek taraflı fokal epileptik deşarjlar Jeneralize yavaş diken dalga (< 2.5 Hz) Postiktal dönemde sınırlı olmayan yaygın zemin ritminde yavaşlama
Başlangıç yaşı		5–9 veya 26–40 yaş	<5 veya >40 yaş
Nöromotor gelişim		Hafif entelektüel yetersizlik	Orta-ağır entelektüel yetersizlik
Nörolojik muayene		Anormal nörolojik muayene	
Nörogörüntüleme		Anormal nörogörüntüleme	Nedensel lezyonla birlikte anormal nörogörüntüleme
Hastalığın seyri			Progresif bilişsel gerileme

Her durumda MRG gerekli değildir ancak uyarılarla birlikte veya olası bir yapısal lezyona ilişkin klinik endişe mevcutsa dikkate alınmalıdır.

Tanı için iktal EEG'ye gerek yoktur.

Laboratuvar onayı olmadan sendrom: Kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde JTK nöbetlerle giden epilepsi, EEG olmadan fokal başlangıcı dışlayamayacağından, jeneralize diken dalgaları gösteren interiktal EEG olmadan teşhis edilemez.

Kısaltmalar: EEG, elektroensefalogram; JTK, jeneralize tonik-klonik nöbetlerin eşlik ettiği epilepsi; JME, juvenil miyoklonik epilepsi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme.

***Uyarılar tek başına sendromu dışlamaz ancak klinisyenin tanıyı yeniden düşünmesine ve diğer durumları dışlamak için daha ileri araştırmalar yapmasına neden olur. Ne kadar çok uyarı mevcutsa o kadar az güvenle tanı konulabilir.

KAYNAKLAR

- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.
- Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshé SL. Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1330-1332.
- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst 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, Nababout 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.
- Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nababout R, Riney K, Samia P, Guerreiro M, Gwer S, Zuberi SM, Wilmshurst JM, Yozawitz E, Pressler R, Hirsch E, Wiebe S, Cross HJ, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P, Auvin S. 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 Jun;63(6):1398-1442.
- Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nababout R, Scheffer IE, Zuberi SM, Alsaadi T, Jain S, French J, Specchio N, Trinka E, Wiebe S, Auvin S, Cabral-Lim L, Naidoo A, Perucca E, Moshé SL, Wirrell EC, Tinuper P. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1443-1474.
- Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, Abdulla F, Zuberi SM, Trinka E, Specchio N, Somerville E, Samia P, Riney K, Nababout R, Jain S, Wilmshurst JM, Auvin S, Wiebe S, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P, Wirrell EC. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1475-1499.



NÖBET SEMİYOLOJİSİ, İKTAL LATERALİZE & LOKALİZE EDİCİ BULGULAR

Tuğba HİRFANOĞLU¹

SEMİYOLOJİK NÖBET SINIFLAMASI (SSC)¹⁻¹⁷

Semiyolojik Nöbet Sınıflaması (SSC), ilk kez 1998 yılında Lüders ve arkadaşları tarafından tanımlanan, temel olarak nöbetin anatomik olarak ilerlediği bölgeler göz önüne alınarak ardışık klinik ilerlemeyi ve semptomatojenik zonu ortaya koyan bir nöbet sınıflamasıdır. SSC, EEG dahil tüm yardımcı metodlardan bağımsız olup hastanın kendi ya da nöbete şahit olan kişilerin tanımlamasına bağlı olarak yapılır. Bu nedenle epilepsi cerrahi aday hastalarda epileptojenik zonu belirlemede çok önemli bir basamak olduğu gibi, günlük kullanımda da nöbet sınıflaması için oldukça pratik bir yöntemdir. Temel olarak Bilinç, Auralar, Otonomik, Basit & Kompleks Motor Nöbetler ve Özel Nöbetler (Çoğunluğu negatif komponentli) olarak sınıflandırılır ve birbirlerine geçiş göstererek ilerlerler. Böylece nöbetin anatomik dağılım ve sınırlara daha iyi anlaşılabilir. SSC de ayrıca somatotopik dağılım yani sağ, sol, uni & bilateral, aksiyel & distal & proksimal olarak tanımlanan yardımcı terimler de kullanılır (Tablo 1).

Loddenkemper & Lüders⁴, 2005 yılında ardından Rosenow⁵ 2020 yılında semiyolojik nöbet

sınıflamasına ek olarak 5 basamaklı epilepsi sınıflaması tanımlamışlardır. Buna göre SSC (Uzun süreli Video EEG ile belirlenen), Sıklık, Etiyoloji (Görüntüleme, ileri lab teknikleri), Komorbidite ve Epileptojenik zon (Diğer dört alt başlığın kombinasyonu) alt başlıkları bir araya getirilerek cerrahi harita çıkarılması amaçlanmıştır. Günümüzde USA ve Avrupa'da çoğu epilepsi cerrahisi ile ilgilenen klinikte "Beş basamaklı ya da dört basamaklı epilepsi sınıflaması" kullanılmaktadır.

Sol temporal lob kaynaklı nöbetleri olan bir hasta için SSC & beş basamaklı epilepsi sınıflaması örneği:

Epileptojenik Zon: Sol Temporal Lob

Semiyoloji: Abdominal Aura→Oroalimenter & Sol gestural otomomotor nöbet & Sağ Kol distonik→ Sağ versif→ JTK

Lat & Lok Bulgusu: Nöbetin erken döneminde farkındalığın bozulması, Postiktal Afazi İpsilateral otomatizma, kontrateral distoni,

Nöbet Sıklığı: Haftada bir

Etiyoloji: Sol Mesial Temporal Lob (Amigdala & hipokampal) skleroz

Komorbidite: Okul başarısı düşüklüğü

¹ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., tugbahirfanoglu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8375-0063

KAYNAKLAR

1. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-13.
2. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212-1218.
3. Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7(1):1-17.
4. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A, Rosenow F, Lüders HO. A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic Disord*. 2005;7(4):308-16.
5. Rosenow F, Akamatsu N, Bast T, et al. Could the 2017 ILAE and the four-dimensional epilepsy classifications be merged to a new "Integrated Epilepsy Classification"? *Seizure*. 2020 May;78:31-37.
6. Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Cansu A, Bilir E, Gucuyener K. Semiological seizure classification: before and after video-EEG monitoring of seizures. *Pediatr Neurol* 2007;36: 231-235.
7. Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):2-9.
8. Tufenkjian K, Lüders HO. Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *J Clin Neurol*. 2012;8(4):243-50.
9. Elwan S , Alexopoulos A , Silveira DC , et al . Lateralizing and localizing value of seizure semiology: comparison with scalp EEG, MRI and PET in patients successfully treated with resective epilepsy surgery. *Seizure* 2018;61:203-8.
10. Fernandez-Baca Vaca G, Park JT. Focal EEG abnormalities and focal ictal semiology in generalized epilepsy. *Seizure*. 2020 Apr;77:7-14.
11. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001;124:1683.
12. Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Capraz I, Bilir E, Arhan EP, Aydin K. Comparison of ILAE 2010 and semiological seizure classification in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;129:41-50.
13. Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Cansu A, Bilir E. Outcome of Prolonged Video-EEG Monitoring in Children with Epilepsy. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2010; 30 (5):1566-1574.
14. Yalınzoğlu D, Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Turanlı G, Topçu M. Intractable Epilepsy in Childhood: Presurgical Evaluation and Treatment. *Archives of epilepsy*. 2012; 18(1):7-14.
15. Ucar HK, Arhan E, Aydin K, Hirfanoglu T, Serdaroglu A. Comparison of 2017 ILAE and Semiological seizure classifications before and after video-EEG monitoring in childhood epilepsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(7):2343-2352.
16. İşler A, Tekgül H. Epileptik nöbetlerde alternatif bir sınıflama: Semiyolojik nöbet sınıflaması. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*. 2010; 5 (2):61-68.
17. Fernandez-Baca Vaca G, Mayor CL, Losarcos NG, Park JT, Lüders HO. Epileptic seizure semiology in different age groups. *Epileptic Disord*. 2018;20(3):179-188.
18. Chowdhury FA, Silva R, Whatley B, Walker MC. Localisation in focal epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol*. 2021;21(6):481-491.
19. Turek G, Skjei K. Seizure semiology, localization, and the 2017 ILAE seizure classification. *Epilepsy Behav*. 2022;126:108455.
20. Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord*. 2022;24(3):447-495.
21. 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*. 2015;58(4):522-530.
22. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333-1348.
23. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1443-1474.
24. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, 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(6):1398-1442.
25. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-1499.
26. Egesa IJ, Newton CRJC, Kariuki SM. Evaluation of the International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications of seizure semiology and etiology in a population-based cohort of children and adults with epilepsy. *Epilepsia Open*. 2022;7(1):98-109.
27. Lüders H, Amina S, Bailey C, et al. Proposal: different types of alteration and loss of consciousness in epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:1140-1144.
28. Ali F, Rickards H, Cavanna AE. The assessment of consciousness during partial seizures. *Epilepsy Behav* 2012;23:98-102.
29. Cavanna AE, Monaco F. Brain mechanisms of altered conscious state during epileptic seizures. *Nat Rev Neurol* 2009;5:267-276.
30. Blumenfeld H. Impaired consciousness in epilepsy. *Lancet Neurol* 2012;11:814-826.
31. Blumenfeld H, Taylor J. Why do seizures cause loss of consciousness? *Neuroscientist* 2003;9:301-310.
32. Felician O, Tramon E, Bartolomei F. Transient epileptic amnesia: update on a slowly emerging epileptic syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2015;171:289-297.
33. Yang L, Shklyar I, Lee HW, et al. Impaired consciousness in epilepsy investigated by a prospective responsiveness in epilepsy scale (RES). *Epilepsia* 2012;53:437-447.

34. Porter RJ, Penry JK. Responsiveness at the onset of spike-wave bursts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973;34:239–245.
35. Craciun L, Taussig D, Ferrand-Sorbets S, Pasqualini E, Biraben A, Delalande O, Dorison N, Fohlen M, Dorfmüller G, Chipaux M. 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 Oct 1;20(5):346–363.
36. Mula M. Epilepsy-induced behavioral changes during the ictal phase. *Epilepsy Behav* 2014; 30: 14–6.
37. Källén K, Wyllie E, Lüders HO, Lachhwani D, Kotagal P. Hypomotor seizures in infants and children. *Epilepsia* 2002;43:882–888.
38. Hamer HM, Wyllie E, Lüders HO, Kotagal P, Acharya J. Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia.* 1999 Jul;40(7):837–44.
39. Guimond A, Braun CM, Bélanger E, Rouleau I. Ictal fear depends on the cerebral laterality of the epileptic activity. *Epileptic Disord* 2008; 10(2): 101–12
40. Türe S, Uluçay M, İncesu Kurt T, Akhan G. Temporal lobe epilepsisinde semiyolojinin lateralizasyon değeri. *Epilepsi* 2020;26(2):72–80
41. aillard L , Vignal J-P , Gavaret M , et al . Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia* 2004;45:1590–9.
42. Blair RDG . Temporal lobe epilepsy semiology. *Epilepsy Res Treat* 2012; 1–10.
43. Lee GR , Arain A , Lim N , et al . Rhythmic ictal nonclonic hand (RINCH) motions: a distinct contralateral sign in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:2189–92.
44. Wang L , Mathews GC , Whetsell WO , et al . Hypomotor seizures in patients with temporal pole lesions. *Epilepsy Res* 2008;82:93–8.
45. Alkawadri R , So NK , Van Ness PC , et al . Cingulate epilepsy: report of 3 electroclinical subtypes with surgical outcomes. *JAMA Neurol* 2013;70:995–1002.
46. Enatsu R , Bulacio J , Nair DR , et al . Posterior cingulate epilepsy: clinical and neurophysiological analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:44–50.
47. Foldvary-Schaefer N , Unnwongse K . Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav* 2011;20:160–6.
48. Henkel A , Noachtar S , Pfänder M , et al . The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology* 2002;58:271–6.
49. Erickson JC , Clapp LE , Ford G , et al . Somatosensory auras in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:202–6.
50. Baysal Kırac L , Baykan B . Current view of autonomic findings during epileptic seizure. *Turk J Neurol* 2015;21:147–53.
51. Baumgartner C , Koren J , Britto-Arias M , Schmidt S , Pirker S . Epidemiology and pathophysiology of autonomic seizures: a systematic review. *Clin Auton Res.* 2019 Apr;29(2):137–150.
52. Marashly A , Ewida A , Agarwal R , et al . Ictal motor sequences: lateralization and localization values. *Epilepsia* 2016;57:369–75.
53. Werhahn KJ , Noachtar S , Arnold S , et al . Tonic seizures: their significance for lateralization and frequency in different focal epileptic syndromes. *Epilepsia* 2000;41:1153–61.
54. Sitthinamsuwan B , Usui N , Tottori T , et al . Seizures with tonic posturing: Semiologic difference between supplementary sensorimotor area (SSMA) origin and extra-SSMA origin. *Epilepsia* 2016;57:e39–44.
55. Cebeci D , Arhan E , Hirfanoglu T , Karalok ZS , Ercelebi H , Dedeoğlu Ö , Atay LO , Ucar M , Serdaroğlu A . Ictal pouting (‘Chapeau de gendarme’) in three pediatric cases with cortical dysplasia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 May;26:82–88.
56. Ikeda A , Hirasawa K-ichi , Kinoshita M , et al . Negative motor seizure arising from the negative motor area: is it ictal apraxia? *Epilepsia* 2009;50:2072–84.
57. Orhan Varoğlu A , Aygül R , Ulvi H . Ekstrapremoral epilepsilerde lateralizasyon ve semiyoloji. *EAJM.* 2007;39:60–62
58. Bancaud J , Talairach J . Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv Neurol* 1992;57:3–58.
59. McGonigal A , Chauvel P . Frontal lobe epilepsy: seizure semiology and presurgical evaluation. *Pract Neurol* 2004;4:260–73.
60. Bonini F , McGonigal A , Trébuchon A , Gavaret M , Bartolomei F , Giusiano B , Chauvel P . Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia.* 2014;55(2):264–77.
61. Ikeda A , Sato T , Ohara S , et al . “Supplementary motor area (SMA) seizure” rather than “SMA epilepsy” in optimal surgical candidates: a document of subdural mapping. *J Neurol Sci* 2002;202:43–52.
62. Chibane IS , Boucher O , Dubeau F , et al . Orbitofrontal epilepsy: case series and review of literature. *Epilepsy Behav* 2017;76:32–8.
63. Salanova V . Parietal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2012;29:392–6. doi:10.1097/WNP.
64. Yang Y , Wang H , Zhou W , et al . Electroclinical characteristics of seizures arising from the precuneus based on stereoelectroencephalography (SEEG). *BMC Neurol* 2018;18:110.
65. Perumal MB , Chinnasami S , Shah A , et al . Epileptic kinetopsia localizes to superior parietal lobule and intraparietal sulcus. *Neurology* 2014;83:768–70.
66. Italiano D , Ferlazzo E , Gasparini S , et al . Generalized versus partial reflex seizures: a review. *Seizure* 2014;23:512–20.
67. Blume WT , Wiebe S , Tapsell LM . Occipital epilepsy: lateral versus mesial. *Brain* 2005;128:1209–25.
68. Lee S-U , Suh H-I , Choi JY , et al . Epileptic nystagmus: a case report and systematic review. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014;2:156–60.
69. Benbadis SR , Kotagal P , Klem GH . Unilateral blinking: a lateralizing sign in partial seizures. *Neurology* 1996;46:45–8.
70. Kovac S , Diehl B , Wehner T , et al . Gelastic seizures: incidence, clinical and EEG features in adult patients undergoing video-EEG telemetry. *Epilepsia* 2015;56:e1–5.



ÇOCUKLUK ÇAĞI JENERALİZE NÖBET VE EPILEPSİLERİ

Özgür DUMAN¹

Şakir GENÇ²

Mehmet Fatih BÜTÜN³

ÇOCUKLUK ÇAĞI JENERALİZE NÖBETLERİ

Jeneralize Nöbet Tipleri

Jeneralize nöbetlerde başlangıçtan itibaren her iki hemisferden ağlar devreye girmektedir. Bu yüzden çoğu farkındalık bozukluğu ile ilişkili olmaktadır ve farkındalığa dayalı sınıflama yapılmamaktadır. Temel olarak motor başlangıçlı ve motor olmayan (absans) başlangıçlı nöbetler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Motor nöbetler tonik-klonik, klonik, tonik, miyoklonik, miyoklonik-tonik-klonik, miyoklonik-atonik, atonik veya epileptik spazmları içermektedir. Motor olmayan (absans) nöbetler tipik absans veya atipik absans ya da belirgin miyoklonik aktivite veya göz kapağı miyoklonisi gösteren absans nöbetler olarak kabul edilmektedir.^{1,2}

Motor Nöbetler

1. Tonik klonik nöbet: Bu nöbetlerde, nöbetin başlangıcında her iki hemisferdeki ağları devreye girmektedir. Bilateral simetrik veya bazen asimetrik tonik kasılma ve ardından somatik

kasların bilateral klonik kasılması, genellikle otonomik fenomenler ve farkındalık kaybı ile ilişkili olmaktadır. Bu nöbetler genellikle 1 ila 3 dakika arası sürmektedir. Sonrasında kişi uykulu, konfüze, sinirli veya depresif olabilmektedir.²

2. Klonik nöbet : Klonus, bir kasın tekrar tekrar meydana gelen hızlı sertleşmesi ve gevşemesi anlamına gelmektedir. Klonik nöbetler nadirdir ve en sık bebeklerde görülmektedir. Çoğu zaman klonik hareketler tonik-klonik nöbetin bir parçası olarak görülmektedir. Bu nöbette tek başına sarsıntı hareketleri birkaç saniye ile bir dakika arasında sürebilmektedir - Klonik bir nöbeti miyoklonik bir nöbetten ayırt etmek bazen zor olabilmektedir. Klonik nöbet sırasında sarsıntı daha düzenli ve sürekli olmaktadır.²
3. Tonik nöbet: Kas kasılmasında birkaç saniyeden dakikalara kadar süren sürekli bir artış izlenmektedir.²
4. Miyoklonik Nöbet: Değişik kas gruplarının (aksiyal, proksimal uzuv, distal uzuv) ani, kısa (<100 msn) istemsiz tekli veya çoklu kasılmaları olarak kabul edilmektedir. Miyoklonik nö-

¹ Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., oduman@akdeniz.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8375-0063

² Uzm. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., drsakirgenc@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0792-1796

³ Uzm. Dr., Kars Harakani Devlet Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, m_fbutun@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7485-3319

veya kompleks kalıtım izleyebilmektedir. DE-E-SWAS veya EE-SWAS hastalarının %50 kadarında ailede nöbet öyküsü görülmektedir.¹¹²

Ayırıcı Tanı

SeLFE'ler uykuda epileptiform anormalliklerin belirgin aktivasyonuna sahip olabilmektedir Yapısal fokal epilepsilerde uykuda aktive olabilen bol miktarda fokal anormallik olabilir, ancak SWAS'ın EEG bulgusu ile zamansal olarak ilişkili bilişsel veya davranışsal gerileme bulunmamaktadır. LGS, hem uyanıklık hem de uyku sırasında belirgin yavaş diken ve dalga kompleksleri gösteren EEG ve jeneralize paroksizmal hızlı aktivite gösteren uyku EEG'si ile ayırt edilmektedir. Zihinsel engeli olan veya olmayan ancak gerileme göstermeyen otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar uykuda epileptiform anormalliklerin aktivasyonunu gösterebilmektedir.

KAYNAKLAR

- Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19:571–597.
- Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212–1218.
- 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;22:489–501.
- Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshe, S.L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I.E., Zuberi, S.M., 2017. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 58 (4), 522–530.
- Collaborators, G.B.D.N., 2019. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 18 (5), 459–480.
- Hirsch, E., French, J., Scheffer, I.E., Bogacz, A., Alsaadi, T., Sperling, M.R., Abdulla, F., Zuberi, S.M., Trinka, E., Specchio, N., Somerville, E., Samia, P., Riney, K., Nabout, R., Jain, S., Wilmschurst, J.M., Auvin, S., Wiebe, S., Perucca, E., Moshe, S.L., Tinuper, P., Wirrell, E.C., 2022. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia* 63 (6), 1475–1499.
- Wirrell, E.C., Nabout, R., Scheffer, I.E., Alsaadi, T., Bogacz, A., French, J.A., Hirsch, E., Jain, S., Kaneko, S., Riney, K., Samia, P., Snead, O.C., Somerville, E., Specchio, N., Trinka, E., Zuberi, S.M., Balestrini, S., Wiebe, S., Cross, J.H., Perucca, E., Moshe, S.L., Tinuper, P., 2022. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 63 (6), 1333–1348.
- Beydoun, A., D'Souza, J., 2012. Treatment of idiopathic generalized epilepsy - a review of the evidence. *Expert Opin. Pharmacother.* 13 (9), 1283–1298
- D'Souza, J., 2012. Treatment of idiopathic generalized epilepsy - a review of the evidence. *Expert Opin. Pharmacother.* 13 (9), 1283–1298.
- Mastroianni, G., Ascoli, M., Gasparini, S., Brigo, F., Cianci, V., Neri, S., Russo, E., Aguglia, U., Ferlazzo, E., 2021. Therapeutic approach to difficult-to-treat typical absences and related epilepsy syndromes. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 14 (11), 1427–1433.
- Wirrell, E.C., Camfield, C.S., Camfield, P.R., Gordon, K.E., Dooley, J.M., 1996. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 47 (4), 912–918.
- Blom, S., Heijbel, J., Bergfors, P.G., 1978. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. *Epilepsia* 19 (4), 343–350
- Salvati, K.A., Beenhakker, M.P., 2019. Out of thin air: hyperventilation-triggered seizures. *Brain Res.* 1703, 41–52.
- Seneviratne, U., Hepworth, G., Cook, M., D Souza, W., 2017. Can EEG differentiate among syndromes in genetic generalized epilepsy? *J. Clin. Neurophysiol.* 34 (3), 213–221.
- Elmali, A.D., Auvin, S., Bast, T., Rubboli, G., Koutroumanidis, M., 2020. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disord* 22 (4), 399–420.
- Kessler, S. K., S. Shinnar, A. Cnaan, D. Dlugos, J. Conry, D. G. Hirtz, F. Hu, C. Liu, E. M. Mizrahi, S. L. Moshe, P. Clark, T. A. Glauser and G. Childhood Absence Epilepsy Study (2017). "Pretreatment seizure semiology in childhood absence epilepsy." *Neurology* 89(7): 673–679.
- Wirrell, E.C., Grossardt, B.R., Wong-Kissel, L.C., Nickels, K.C., 2011. 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.* 95 (1–2), 110–118.
- Trinka, E., Baumgartner, S., Unterberger, I., Unterrainer, J., Luef, G., Haberlandt, E., Bauer, G., 2004. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J. Neurol.* 251 (10), 1235–1241.
- Asadi-Pooya, A.A., Homayoun, M., 2020. Idiopathic (genetic) generalized epilepsies with absences: clinical

- and electrographic characteristics and seizure outcome. *Neurol.Sci.* 41 (12), 3677–3682.
19. Nordli DR Jr. Idiopathic generalized epilepsies recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(9):48-56).
 20. Syvertsen, M., Hellum, M.K., Hansen, G., Edland, A., Nakken, K.O., Selmer, K.K., Koht, J., 2017. Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people <30 years of age-A population-based study in Norway. *Epilepsia* 58 (1), 105–112.
 21. Jain, S., Padma, M.V., Puri, A., Maheshwari, M.C., 1998. Juvenile myoclonic epilepsy: disease expression among Indian families. *Acta Neurol. Scand.* 97 (1), 1–7.
 22. Yacubian, E.M., 2017. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure* 44, 48–52.
 23. Wandschneider, B., Thompson, P.J., Vollmar, C., Koepf, M.J., 2012. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review of neuropsychological and imaging data. *Epilepsia* 53 (12), 2091–2098.
 24. Chawla, T., Chaudhry, N., Puri, V., 2021. Cognitive dysfunction in Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) - A tertiary care center study. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 24 (1),40–50
 25. Machado RA, Garcia VF, Astencio AG, Cuartas VB. Efficacy and tolerability of lamotrigin in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective randomized controlled trial , unblinded. *Seizure.*2013;22(10):846-55.
 26. Geithner, J., Schneider, F., Wang, Z., Berneiser, J., Herzer, R., Kessler, C., Runge, U., 2012. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow-up. *Epilepsia* 53 (8), 1379–1386.
 27. Vorderwülbecke, B.J., Kowski, A.B., Kirschbaum, A., Merkle, H., Senf, P., Janz, D., Holtkamp, M., 2017. Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia* 58 (7), 1244–1250.
 28. Holtkamp, M., Kowski, A.B., Merkle, H., Janz, D., 2014. Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann. Neurol.* 75 (2), 298–302.
 29. Abarrategui, B., Parejo-Carbonell, B., García García, M.E., Di Capua, D., García Morales, I., 2018. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 89, 99–104.
 30. Rohracher, A., Brigo, F., Hofler, J., Kals, G., Neuray, C., Dobesberger, J., Kuchukhidze, G., Leitinger, M., Trinka, E., 2016. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin. Pharmacother.* 17 (10), 1403–1411.
 31. Guerrini, R., Conti, V., Mantegazza, M., Balestrini, S., Galanopoulou, A.S., Benfenati, F., 2023. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiol. Rev.* 103 (1), 433–513.
 32. Helbig, I., 2015. Genetic causes of generalized epilepsies. *Semin. Neurol.* 35 (3), 288–292.
 33. Symonds, J.D., Zuberi, S.M., Stewart, K., McLellan, A., O'Regan, M., MacLeod, S., Jollands, A., Joss, S., Kirkpatrick, M., Brunklaus, A., Pilz, D.T., Shetty, J., Dorris, L., Abu-Arafah, I., Andrew, J., Brink, P., Callaghan, M., Cruden, J., Diver, L.A., Findlay, C., Gardiner, S., Gratton, R., Lang, B., MacDonnell, J., McKnight, J., Morrison, C.A., Nairn, L., Slean, M.M., Stephen, E., Webb, A., Vincent, A., Wilson, M., 2019. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 142 (8), 2303–2318.
 34. Aledo-Serrano, A., Sánchez-Alcudia, R., Toledano, R., García-Morales, I., Beltrán-Corbellini, A., del Pino, I., Gil-Nagel, A., 2021. Developmental and epileptic encephalopathies after negative or inconclusive genetic testing: What is next? *J. Transl. Genet. Genom.* 5 (4), 443–455.
 35. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S., 2022. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 36 (10), 1079–1111.
 36. Elkommos, S., Mula, M., 2022. Current and future pharmacotherapy options for drug-resistant epilepsy. *Expert Opin. Pharmacother.* 23 (18), 2023–2034.
 37. Sondhi, V., Agarwala, A., Pandey, R.M., Chakrabarty, B., Jauhari, P., Lodha, R., Toteja, G.S., Sharma, S., Paul, V.K., Kossoff, E., Gulati, S., 2020. Efficacy of ketogenic diet, modified atkins diet, and low glycemic index therapy diet among children with drug-resistant epilepsy: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 174 (10), 944–951.
 38. McTague, A., Howell, K.B., Cross, J.H., Kurian, M.A., Scheffer, I.E., 2016. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 15 (3), 304–316.
 39. Stamberger, H., Nikanorova, M., Willemsen, M.H., Accorsi, P., Angriman, M., Baier, H., Benkel-Herrenbrueck, I., Benoit, V., Budetta, M., Caliebe, A., Cantalupo, G., Capovilla, G., Casara, G., Courage, C., Deprez, M., Destree, A., Dilena, R., Erasmus, C. E., Fannemel, M., Fjaer, R., Giordano, L., Helbig, K.L., Heyne, H.O., Klepper, J., Kluger, G.J., Lederer, D., Lodi, M., Maier, O., Merckenschlager, A., Michelberger, N., Minetti, C., Muhle, H., Phalin, J., Ramsey, K., Romeo, A., Schallner, J., Schanze, I., Shinawi, M., Slegers, K., Sterbova, K., Syrbe, S., Traverso, M., Tzschach, A., Uldall, P., Van Coster, R., Verhelst, H., Viri, M., Winter, S., Wolff, M., Zenker, M., Zoccante, L., De Jonghe, P., Helbig, I., Striano, P., Lemke, J.R., Moller, R.S., Weckhuysen, S., 2016. STXBP1 encephalopathy: a neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology* 86 (10), 954–962.
 40. Hirsch E, French J, Scheffer I, Zuberi S, Trinka E, Specchio N. Definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* In press.
 41. Ames FR, Saffer D. The sunflower syndrome. A new look at “self-induced” photosensitive epilepsy. *J Neurol Sci.* 1983;59(1):1–11
 42. Wang X-L, Bao J-X, Liang-Shi, Tie-Ma, Deng Y-C, Zhao G, et al. Jeavons syndrome in China. *Epilepsy Behav.* 2014;32:64–71.

43. Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia*. 1996;37(1):36–44.
44. Covanis A. Eyelid myoclonia and absence. *Adv Neurol*. 2005;95:185–96.
45. Appleton RE, Panayiotopoulos CP, Acomb BA, Berirne M. Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(12):1312–6
46. Baumer FM, Porter BE. Clinical and electrographic features of sunflower syndrome. *Epilepsy Res*. 2018;142:58–63.
47. Smith KM, Youssef PE, Wirrell EC, Nickels KC, Payne ET, Britton JW, et al. Jeavons syndrome: clinical features and response to treatment. *Pediatr Neurol*. 2018;86:46–51.
48. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):57–66.
49. Striano S, Striano P, Nocerino C, Boccella P, Bilo L, Meo R, et al. Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2002;32(5):287–96
50. Camfield CS, Camfield PR, Sadler M, Rahey S, Farrell K, Chayasirisobbon S, et al. Paroxysmal eyelid movements: a confusing feature of generalized photosensitive epilepsy. *Neurology*. 2004;63(1):40–2.
51. Belcastro V, Striano P. Self-induction seizures in sunflower epilepsy: a video-EEG report. *Epileptic Disord*. 2014;16(1):93–5
52. Striano S, Capovilla G, Sofia V, Romeo A, Rubboli G, Striano P, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia*. 2009;50:15–9
53. Singhi PD, Bansal D. Self induced photosensitive epilepsy. *Indian J Pediatr*. 2004;71(7):649–51.
54. Sadleir LG, Vears D, Regan B, Redshaw N, Bleasel A, Scheffer IE. Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*. 2012;53(12):2141–8
55. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, Martins da Silva A, Seri S, Wilkins A, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia*. 2012;53(1):16–24.
56. Capovilla G, Striano P, Gambardella A, Beccaria F, Hirsch E, Casellato S, et al. Eyelid fluttering, typical EEG pattern, and impaired intellectual function: a homogeneous epileptic condition among the patients presenting with eyelid myoclonia. *Epilepsia*. 2009;50(6):1536–41
57. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev*. 2005;27(3):178–84.
58. Genton P, Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences. *CNS Drugs*. 2006;20(11):911–6.
59. Zanzmera P, Menon RN, Karkare K, Soni H, Jagtap S, Radhakrishnan A. Epilepsy with myoclonic absences: electroclinical characteristics in a distinctive pediatric epilepsy phenotype. *Epilepsy Behav*. 2016;64:242–7
60. Myers KA, Scheffer IE. Myoclonic absence seizures with complex gestural automatism. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(3):532–5.
61. Elia M, Guerrini R, Musumeci SA, Bonanni P, Gambardella A, Aguglia U. Myoclonic absence-like seizures and chromosome abnormality syndromes. *Epilepsia*. 1998;39(6):660–3.
62. Myers KA, Scheffer IE. Myoclonic absence seizures in Dravet syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017;70:67–9
63. Bahi-Buisson N, El Sabbagh S, Soufflet C, Escande F, Boddaert N, Valayannopoulos V, et al. Myoclonic absence epilepsy with photosensitivity and a gain of function mutation in glutamate dehydrogenase. *Seizure*. 2008;17(7):658–64
64. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*. 1992;6:163–8.
65. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(11):988–93
66. Tang S, Pal DK. Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(8):1303–13.
67. Doose H, Gerken H, Leonhardt R, Völzke E, Völz C. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal 1—clinical and genetic investigations. *Neuropediatrics*. 1970;2(1):59–78.
68. Neubauer BA, Hahn A, Doose H, Tuxhorn I. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood—definition, course, nosography, and genetics. *Adv Neurol*. 2005;95:147–55.
69. Kilaru S, Bergqvist AGC. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia*. 2007;48(9):1703–7.
70. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru M, Dellatolas G, Dulac O. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res*. 1999;36(1):15–29
71. Joshi C, Nickels K, Demarest S, Eltze C, Cross JH, Wirrell E. Results of an international Delphi consensus in epilepsy with myoclonic atonic seizures/Doose syndrome. *Seizure*. 2021;85:12–8.
72. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics*. 2002;33(3):122–32.
73. Trivisano M, Specchio N, Cappelletti S, Di Ciommo V, Claps D, Specchio LM, et al. Myoclonic astatic epilepsy: an age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution. *Epilepsy Res*. 2011;97(1–2):133–41.
74. Caraballo RH, Chamorro N, Darra F, Fortini S, Arroyo H. Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients. *Pediatr Neurol*. 2013;48(5):355–62.
75. Eschbach K, Moss A, Joshi C, Angione K, Smith G, Dempsey A, et al. Diagnosis switching and outcomes in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-atic seizures. *Epilepsy Res*. 2018;147:95–101
76. Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, et al. Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood—nosology based on electrophysiologic and long-term follow-up study of patients. *Adv Neurol*. 2005;95:157–74.

77. Caraballo RH, Chamorro N, Darra F, Fortini S, Arroyo H. Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients. *Pediatr Neurol*. 2013;48(5):355–62.
78. Nabbout R. Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2003;56(2–3):127–33.
79. Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, Richards M, Dibbens L, Desai RR, et al. Neuronal sodium-channel α 1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):859–65
80. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet*. 1998;19(4):366–70.
81. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*. 2017;140(5):1316–36.
82. Schubert J, Siekierska A, Langlois M, May P, Huneau C, Becker F, et al. Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat Genet*. 2014;46(12):1327–32.
83. Carvill G, McMahon J, Schneider A, Zemel M, Myers C, Saykally J, et al. Mutations in the GABA transporter SLC6A1 cause epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Am J Hum Genet*. 2015;96(5):808–15
84. Thomas RH, Zhang LM, Carvill GL, Archer JS, Heavin SB, Mandelstam SA, et al. CHD2 myoclonic encephalopathy is frequently associated with self-induced seizures. *Neurology*. 2015;84(9):951–8
85. Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, Mei D, Montomoli M, Xie H, et al. SYNGAP1 encephalopathy. *Neurology*. 2019;92(2):e96–107.
86. Stamberger H, Hammer TB, Gardella E, Vlaskamp DRM, Bertelsen B, Mandelstam S, et al. NEXMIF encephalopathy: an X-linked disorder with male and female phenotypic patterns. *Genet Med*. 2021;23(2):363–73.
87. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*. 2012;72(5):807–15.
88. Genton P, Guerrini R, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Meinardi H, editor. *Handbook of clinical neurology: the epilepsies*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 2000. p. 211–22
89. Berg AT, Levy SR, Testa FM. Evolution and course of early life developmental encephalopathic epilepsies: focus on Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2018;59(11):2096–105
90. 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):395–9
91. Vignoli A, Oggioni G, De Maria G, Peron A, Savini MN, Zambrelli E, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: long-term clinical follow-up of 38 patients and analysis of their recorded seizures. *Epilepsy Behav*. 2017;77:73–8.
92. Kerr M, Kluger G, Philip S. Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disord*. 2011;13(S1):15–26.
93. Kim HJ, Kim HD, Lee JS, Heo K, Kim D-S, Kang H-C. Longterm prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome in recent decades. *Epilepsy Res*. 2015;110:10–9
94. Ferlazzo E, Nikaronova M, Italiano D, Bureau M, Dravet C, Calarese T, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. *Epilepsy Res*. 2010;89(2–3):271–7.
95. Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Ohtahara S. Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1990;44(2):257–64.
96. Hughes JR, Patil VK. Long term electro-clinical changes in the Lennox-Gastaut syndrome before, during, and after the slow spike-wave pattern. *Clin Electroencephalogr*. 2002;33(1):1–7.
97. Lee YJ, Kang H-C, Lee JS, Kim SH, Kim D-S, Shim K-W, et al. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics*. 2010;125(1):e58–66.
98. Epi4K Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, Delanty N, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013;501(7466):217–21.
99. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2018;39(3):403–14
100. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, 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.
101. Fernández IS, Chapman KE, Peters JM, Kothare SV, Nordli DR, Jensen FE, et al. The Tower of Babel: survey on concepts and terminology in electrical status epilepticus in sleep and continuous spikes and waves during sleep in North America. *Epilepsia*. 2013;54(4):741–50
102. Eksioglu Y, Tas E, Takeoka M, Sarco D, Rotemberg A. Clinical presentation and acute treatment of electrical-status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes. Philadelphia, PA: Medical Publishing Practice; 2009. p. A434.
103. 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, NY: Raven Press; 1989. p. 359–63.
104. Singhal NS, Sullivan JE. Continuous spike-wave during slow wave sleep and related conditions. *ISRN Neurol*. 2014;2014:1–6.
105. Kersbergen KJ, de Vries LS, Leijten FSS, Braun KPJ, Nievelstein RAJ, Groenendaal F, et al. Neonatal thalamic hemorrhage is strongly associated with electrical status epilepticus in slow wave sleep. *Epilepsia*. 2013;54(4):733–40.

106. Neville BGR, Boyd SG. Selective epileptic gait disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(3):371–3.
107. Caraballo R, Pavlidis E, Nikanorova M, Loddenkemper T. Encephalopathy with continuous spike-waves during slowwave sleep: evolution and prognosis. *Epileptic Disord*. 2019;21(S1):15–21
108. Gardella E, Cantalupo G, Larsson PG, Fontana E, Bernardina BD, Rubboli G, et al. EEG features in encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep. *Epileptic Disord*. 2019;21(S1):22–30.
109. Loddenkemper T, Fernández IS, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(2):154–64.
110. Tassinari CA, Cantalupo G, Rios-Pohl L, Della GE, Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: “the Penelope syndrome”. *Epilepsia*. 2009;50:4–8.
111. Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep including Landau-Kleffner syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:635–40.
112. Tsai M-H, Vears DF, Turner SJ, Smith RL, Berkovic SF, Sadleir LG, et al. Clinical genetic study of the epilepsy-aphasia spectrum. *Epilepsia*. 2013;54(2):280–7.

FOKAL – MULTİFOKAL NÖBETLER VE YAPISAL EPİLEPSİLER

Nesibe Gevher EROĞLU ERTUĞRUL¹

Güzide TURANLI²

GİRİŞ

Nöbet ve epilepsi sınıflama sistemleri 1970'lerden bu yana klinik uygulama ve araştırmalarda kullanılmaktadır. En yenisi 2017'de Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından yapılan "operasyonel epilepsi sınıflama sistemi" olmak üzere (Şekil-1), çok sayıda gözden geçirme uygulandı.¹ Bu sistem, nöbetleri ve epilepsileri temel klinik özellikleri, EEG bulguları, görüntüleme ve genetik incelemeleri kullanıp sınıflandırmayı ve daha iyi tanımlamayı amaçlamaktadır.²

ILAE epilepsilerin sınıflandırılmasına ilişkin üç seviyeli bir yaklaşım önermektedir.¹ Öncelikle nöbet tipinin, ikinci olarak epilepsi tipinin belirlenmesi gerekir: fokal, jeneralize, fokal ve jeneralize birlikteliği veya bilinmiyor şeklinde. Üçüncü seviyede klinisyen özel bir epilepsi sendromunun tanısını koymaya çalışmalıdır. Her adımda etiyolojik tanı ve görülebilecek birliktelikler araştırılmalıdır. Bu çerçevenin kullanılması, epilepsi hastalarının yönetimini iyileştirmeyi ve epilepsi araştırmalarını ilerletmeyi amaçlamaktadır.³

Nöbet sınıflandırması, nöbetin ilk belirtilerinin fokal mi yoksa jeneralize mi olduğunu belir-

leme ile başlar. Fokal nöbetler, ayrı şekilde lokalize olabilen veya daha geniş bir alana dağılabilen, bir hemisferle sınırlı nöronal ağdan kaynaklanırken, jeneralize nöbetler beynin bir noktasından kaynaklanır ve iki taraflı ağlarla hızla etkileşime girer.⁴ Nöbetin başlangıcı görülemezse veya belirsizse başlangıcı bilinmeyen nöbettir.

Fokal Nöbetler

Fokal nöbetler, hastanın farkındalık düzeyine ve nöbetin en belirgin ilk motor veya motor olmayan özelliklerine göre sınıflandırılır. İlk belirgin özelliklerin, nöbet başlangıcını veya epileptojenik bölgeyi lokalize ederken dikkate alınması önemlidir. Fokal nöbetlerin sınıflandırılmasında kullanılan son özellik, fokal nöbetin iki taraflı tonik-klonik nöbete dönüşüp dönüşmediğidir sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet terimi artık kullanılmamaktadır.²

Farkındalık, bir şeyin/olayın olduğu veya var olduğu bilgisi ve anlayışı olarak tanımlanır. Bir kişi fokal nöbet geçirdiğinde, farkındalığı kişinin kim olduğunu ve nöbet sırasında çevresinde neler olup bittiğini bilip bilmediğine göre belirlenir; nöbetin meydana geldiğine dair farkında-

¹ Uzm. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., drnesibegevher@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4995-8992

² Prof. Dr., Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., guzideduranli@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2509-4651

azalmış entegrasyon ve artan segregasyona sahip olduğu hipotezini desteklemektedir.⁴⁶

Sheybani ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, fokal epilepside görülen genel beyin fonksiyon bozukluğuna ilişkin bilgiler sağlamıştır.⁴⁷ Yazarlar, kayıt alanından epileptik odağın dışında iki tür epileptiform aktiviteyi tespit edebilmiştir. Birinci tür, düşük frekanslı interiktal deşarjlar olan jeneralize dikenler; ikinci tür ise yüksek frekanslı interiktal deşarjlar olan hızlı dalgalanmalar olarak adlandırılır. Veriler, jeneralize diken ve hızlı dalgalanmaların oluşturulduğu bölgenin, hastalığın ilerlemesiyle birlikte değiştiğini göstermektedir. Hastalığın erken döneminde, orijinal epileptik odak olan kainik asit enjeksiyonu bölgesinde epileptiform aktivite üretilir. İlginç bir şekilde, hastalık ilerledikçe jeneralize dikenlerin ve hızlı dalgalanmaların yalnızca epileptik odaktan değil, aynı zamanda uzak bölgelerden de üretildiğini bildirilmiştir.⁴⁴

Epileptojenik substratların lokalizasyonunun, fokal epilepsilerin genetik ve moleküler parmak izlerinin karakterizasyonu ve görüntülenmesiyle ilerletilmesi muhtemeldir; bu, invaziv değerlendirmelere olan ihtiyacı ortadan kaldırabilir ve gelişmiş rezeksiyon doğruluğu ile hastaların sonuçlarını optimize edebilir. Kortikal gelişim malformasyonlarında tek hücreli gen haritalamasının kullanıldığı bir çalışma, örneğin fokal kortikal displazide mammalian target of rapamycin (mTOR) yolunda somatik mutasyonlar göstermiştir.⁴⁸ Bu mutasyonlar, sinaptogeneze yol açan ve epileptogenezde önemli bir rol oynayan mTOR yolunun aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Diğer mutasyonlar için de benzer bulgular, yüksek etkinlikte hastalık değiştirici (disease-modifying) ilaçların tasarlanmasını sağlayabilir. Ek olarak, epileptogenezin spesifik biyobelirteçlerinin (örneğin, mTOR) görüntülenmesi, beyin ağlarındaki anormal bağlantıların anlaşılmasına da yardımcı olabilir ve beynin epileptik ve proepileptik alanlarının invazif olmayan bir şekilde tanımlanmasına olanak sağlayabilir.⁴⁵

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(2):306–321. doi:10.1212/CON.0000000000000707
3. Nascimento FA, Friedman D, Peters JM, et al. Focal epilepsies: Update on diagnosis and classification. *Epileptic Disord*. 2023;25(1):1–17. doi:10.1002/epd2.20045
4. 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):676–685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
5. Blumenfeld H. Impaired consciousness in epilepsy. *Lancet Neurol* 2012;11(9):814–826. doi:10.1016/S1474-4422(12)70188-6.
6. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst 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. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349–97.
7. 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(6):1398–442.
8. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koeppe MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the international league against epilepsy neuroimaging task force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054–68.
9. Lamberink HJ, Otte WM, Blumcke I, Braun KPJ, European Epilepsy Brain Bank Writing Group, European Epilepsy Brain Bank Study Group, et al. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):748–57.
10. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):195–205.
11. Wirrell EC, Grossardt BR, So EL, Nickels KC. A population-based study of long-term outcomes of cryptogenic focal epilepsy in childhood: cryptogenic epilepsy is probably not symptomatic epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(4):738–45.
12. Henning O, Heuser K, Larsen VS, et al. Temporal lobe epilepsy. *Temporallappsepsi. Tidsskr Nor Laegeforen*. 2023;143(2):10.4045/tidsskr.22.0369. Published 2023 Jan 30. doi:10.4045/tidsskr.22.0369
13. Walker MC. Hippocampal Sclerosis: Causes and Prevention. *Semin Neurol*. 2015;35(3):193–200. doi:10.1055/s-0035-1552618

14. 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(7):1315-1329. doi:10.1111/epi.12220
15. Curia G, Lucchi C, Vinet J, et al. Pathophysiology of mesial temporal lobe epilepsy: is prevention of damage antiepileptogenic?. *Curr Med Chem*. 2014;21(6):663-688. doi:10.2174/0929867320666131119152201
16. Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain*. 2013;136(Pt 10):3140-3150. doi:10.1093/brain/awt233
17. No YJ, Zavanone C, Bielle F et al. Medial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis is a distinctive syndrome. *J Neurol* 2017; 264: 875–81.
18. Muhlhofer W, Tan YL, Mueller SG, Knowlton R. MRI-negative temporal lobe epilepsy-What do we know?. *Epilepsia*. 2017;58(5):727-742.
19. Kurita T, Sakurai K, Takeda Y, Horinouchi T, Kusumi I. Very Long-Term Outcome of Non-Surgically Treated Patients with Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis: A Retrospective Study. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159464.
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;345(5):311-318.
21. Mathon B, Bédos Ulvin L, Adam C, et al. Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(3):315-325.
22. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*. 2015;313(3):285-293.
23. Dash D, Tripathi M. The extratemporal lobe epilepsies in the epilepsy monitoring unit. *Ann Indian Acad Neurol* 2014;17:50-5.
24. Kellinghaus C, Lüders HO. Frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004;6(4):223-239.
25. Rasmussen T. Tailoring of cortical excisions for frontal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1991;18:606–10.
26. Bauer S, Hamer HM. Extratemporal epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:241-256.
27. Salanova V, Morris HH, Van Ness P et al. Frontal lobe seizures: electroclinical syndromes. *Epilepsia* 1995; 36: 16-16.
28. Benbadis S. Aphasical seizures. In: Lüders HO, Noachtar S. *Epileptic seizures - Pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 501-506.
29. Beleza P, Bilgin O, Noachtar S (2009). Interictal rhythmic midline theta differentiates frontal from temporal lobe epilepsies. *Epilepsia* 50: 550–555.
30. Bautista RE, Spencer DD, Spencer SS. EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology* 1998; 50: 1765-1765.
31. Quesney LF. Preoperative electroencephalographic investigation in frontal lobe epilepsy: electroencephalographic and electrocorticographic recordings. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 559-563.
32. Bautista RE, Spencer DD, Spencer SS (1998). EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology* 50: 1765–1771.
33. Vadlamudi L, So EL, Worrell GA et al. (2004). Factors underlying scalp-EEG interictal epileptiform discharges in intractable frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 6: 89–95.
34. Lee SK, Kim JY, Hong KS et al. (2000). The clinical usefulness of ictal surface EEG in neocortical epilepsy. *Epilepsia* 41: 1450–1455.
35. Blume WT, Ociepa D, Kander V (2001). Frontal lobe seizure propagation: scalp and subdural EEG studies. *Epilepsia* 42: 491–503.
36. Laskowitz DT, Sperling MR, French JA et al. The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. *Neurology* 1995; 45: 780-780.
37. Sinclair DB, Wheatley M, Snyder T (2004). Frontal lobe epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 30: 169–176.
38. Verrotti A, Sofia V, Franzoni E et al. (2007). Topiramate in frontal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 115: 132–135.
39. Rasmussen T (1991). Tailoring of cortical excisions for frontal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 18: 606–610.
40. Elsharkawy AE, Alabbasi AH, Pannek H et al. (2008). Outcome of frontal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy Res* 81: 97–106.
41. Helmstaedter C, Gleissner U, Zentner J et al. (1998). Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 36: 681–689.
42. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S (2005). Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 128: 1188–1198.
43. Guberman A (2004). Vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy. *CMAJ* 171: 1165–1166.
44. Jobst BC, Williamson PD, Thadani VM, Gilbert KL, Holmes GL, Morse RP, et al. Intractable occipital lobe epilepsy: Clinical characteristics and surgical treatment. *Epilepsia* 2010;51:2334-7.
45. Burman RJ, Parrish RR. The Widespread Network Effects of Focal Epilepsy. *J Neurosci*. 2018;38(38):8107-8109. doi:10.1523/JNEUROSCI.1471-18.2018
46. Slinger G, Otte WM, Braun KPJ, van Diessen E. An updated systematic review and meta-analysis of brain network organization in focal epilepsy: Looking back and forth. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;132:211-223.
47. Sheybani L, Birot G, Contestabile A, et al. Electrophysiological Evidence for the Development of a Self-Sustained Large-Scale Epileptic Network in the Kainate Mouse Model of Temporal Lobe Epilepsy. *J Neurosci*. 2018;38(15):3776-3791. doi:10.1523/JNEUROSCI.2193-17.2018.
48. Pittau F, Fahoum F, Zemann R, Dubeau F, Gotman J. Negative BOLD response to interictal epileptic discharges in focal epilepsy. *Brain Topogr*. 2013;26(4):627-640. doi:10.1007/s10548-013-0302-1
49. Turrigiano G, Abbott LF, Marder E. Activity-dependent changes in the intrinsic properties of cultured neurons. *Science*. 1994;264(5161):974-977. doi:10.1126/science.8178157

YENİDOĞAN DÖNEMİ KONVÜLZİYONLARI VE EPİLEPSİLERİ

Dilara Ece TOPRAK¹

Tuğçe İNCE²

Sarenur GÖKBEN³

GİRİŞ

Yenidoğan (YD) döneminde konvülziyon, akut serebral etkilenmenin en önemli göstergesidir, acil tanı ve tedavi gerektirir. YD döneminde, diğer yaş gruplarına göre nöbet yatkınlığı artmıştır. YD'da eksitator yolakların, inhibitör olanlardan daha önce gelişmesi, neokortekste N-metil D-aspartat reseptörü (NMDAR) ve α -amino-3-hidroksi-5metil-4-izoksazolpropiyonik asit reseptörü (AMPA) ekspresyonunun, erişkinine göre daha fazla olması ve gama aminobütirik asit tip A reseptörleri (GABAAR) bu dönemde eksitator özellikte olması bu yatkınlıktan sorumludur.

Matür bebeklerde nöbet sıklığı 1-4/1000 canlı doğum olarak bildirilmiştir; ancak prematür ve düşük doğum ağırlıklı YD'larda bu oran daha yüksektir.¹⁻⁴ Hastalarda çoğu kez, nöbetlere değişik ağırlıkta ensefalopatinin eşlik etmesi, hastanın entübe olması, yoğun bakım koşullarında nörolojik değerlendirmenin güçlüğü, kas gevşetici ilaçların kullanımı gibi nedenler, YD döneminde, nöbetin klinik olarak tanınmasını güçleştirmektedir. Yine bu dönemde, nöbetle karışabilecek nonepileptik olaylar da sıkça görülür.

Tarihsel açıdan, YD konvülziyonları (YDK) 1973 yılında Volpe tarafından klinik olarak, fokal

veya jeneralize olan, tonik, klonik, miyoklonik ve subtile (silik) nöbetler olarak sınıflandırılmıştır.⁵ Ancak video-elektroensefalografi (EEG) monitorizasyonunun kullanımı ile daha önce nöbet olarak tanımlanan pek çok olayın EEG'de karşılığının olmadığı, bu aktivitelerin nonepileptik doğada olduğu fark edilmiştir. Mizrahi ve Kellaway, EEG bulgularını dikkate alarak, YDK'nın klinik, elektroklinik ve elektrografik nöbet şeklinde sınıflandırılmasını önermişlerdir.⁶

ILAE (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği), 2021 yılında, YD nöbet ve epilepsilerinin sınıflaması için yeni bir uzlaşma raporu yayınlamıştır.⁷ Bu sınıflama hazırlanırken ILAE 2017 epileptik nöbet sınıflaması göz önüne alınmıştır.⁸ Yeni sınıflamada YD nöbetlerinin tümü fokal başlangıçlı olarak kabul edilmiş, ancak nöbetler, 2017 sınıflaması gibi başlangıç bulgusuna göre değil, baskın bulguya göre sınıflandırılmıştır. Nöbet semiyolojisi iktal olay sırasında görülen klinik semptom ve bulgular olup yenidoğan dışı yaş gruplarında, epileptojenik zonun belirlenmesi açısından değerlidir. Yenidoğanlarda ise limbik sistemin, orta beyin ve beyin sapıyla olan bağlantıları, kortikal bağlantılarından daha iyi gelişmiştir; bu nedenle YD nöbetlerinde, daha büyük yaş gruplarından

¹ Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., dilara.ece.toprak@ege.edu.tr, ORCID iD:0000-0002-3833-1230

² Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., erturk_tugce@hotmail.com, ORCID iD:0000-0003-1520-3049

³ Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.,(Emekli Öğretim Üyesi), sarenurgokben@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7896-5716

YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE PROGNOZ

Yenidoğan nöbetlerinde mortalite oranı, gelişen YD yoğun bakım üniteleri sayesinde azalma eğilimi gösterse de, %7-17 arasında değişmektedir.^{13,16,54} Hayatta kalan hastalarda, yaşamın ileri evrelerinde yaygın gelişim geriliği (%55), öğrenme güçlüğü (%27), serebral palsi (%25-43) ve postneonatal epilepsi gibi morbiditeler gelişebilmektedir.^{13,56-58} Prematür bebeklerde mortalite ve morbidite matür bebeklere göre daha yüksektir.^{21,57}

Yenidoğan nöbetlerinin prognozunda temel belirleyici, nöbet etiyojisidir. Hipoglisemi, hipokalsemi gibi geçici metabolik bozukluklarda ve kendini sınırlayan yenidoğan dönemi epilepsilerinde prognoz, HİE, kanama, SSS enfeksiyonu ve serebral gelişim anomalisi gibi etiyojilere bağlı görülen YD nöbetlerinden daha iyidir.

İkinci en önemli prognostik belirleyici ise EEG bulgularıdır. Anormal interiktal zemin ritmi, iktal EEG'de multifokal başlangıç ve karşı hemisfere yayılım ve yaşamın ilerleyen günlerinde EEG bulgularının sürmesi olumsuz prognoz ile ilişkilidir.

Artmış nöbet yükü, status epileptikus varlığı, ilk nöbet sırasında ve taburculukta anormal nörolojik bakı, nöbet kontrolünü sağlamak için birden fazla ANİ'ye ihtiyaç duyulması, anormal nörogörüntüleme bulguları, prematürite, düşük doğum ağırlığı olumsuz prognoz ile ilişkili olduğu kanıtlanan diğer parametrelerdir.^{13,16,56,59,60}

HİE'li bebeklerde hipotermi tedavisinin postnatal epilepsi riskini azalttığı ve nörogelişimsel prognozu olumlu etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur. HİE'nin erken tanınması ve erken terapötik hipotermi uygulaması nöbet kontrolünün sağlanması ve uzun dönem prognoz açısından önemlidir.^{13,61}

Prognostik skorlama modelleri, YD nöbetlerinde, prognozu öngörmede ve uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesinde yardımcı olabilir.^{62,63}

KAYNAKLAR

1. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: *Neurology of the Newborn*. 5th ed. WB Saunders; 2008:203-237.
2. Pisani F, Facini C, Bianchi E, Giussani G, Piccolo B, Beghi E. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia*. 2018;59(9):1764-1773. doi:10.1111/epi.14537
3. Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and Intrapartum Risk Factors for Seizures in Term Newborns: A Population-Based Study, California 1998-2002. *Journal of Pediatrics*. 2009;154(1). doi:10.1016/j.jpeds.2008.07.008
4. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: A population-based study. *J Pediatr*. Published online 1999:71-75.
5. Volpe J. Neonatal Seizures. *NEJM*. 1973;289(8):413-416. doi:10.1056/NEJM197308232890807
6. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology*. 1987;37(12):1837-1844. doi:10.1212/wnl.37.12.1837
7. 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;62(3):615-628. doi:10.1111/epi.16815
8. 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. doi:10.1111/epi.13709
9. Germano IM, Sperber EF, Ahuja S, Moshe SL. Evidence of Enhanced Kindling and Hippocampal Neuronal Injury in Immature Rats with Neuronal Migration Disorders. *Epilepsia*. 1998;39(12):1253-1260. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01322.x
10. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic Seizures in Preterm and Full-Term Neonates: Clinical Correlates, Associated Brain Lesions, and Risk for Neurologic Sequelae. *Pediatrics*. 1993;91(1):128-134. doi:10.1542/peds.91.1.128
11. Pisani F, Pavlidis E. The role of electroencephalogram in neonatal seizure detection. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(2):95-100. doi:10.1080/14737175.2018.1413352
12. 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. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2013;30(2):161-173. doi:10.1097/WNP.0b013e3182872b24
13. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1270-1280. doi:10.1542/peds.2005-1178
14. Glass HC, Grinspan ZM, Shellhaas RA. Outcomes after acute symptomatic seizures in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(3):218-222. doi:10.1016/j.siny.2018.02.001

15. Kim EH, Shin J, Lee BK. Neonatal seizures: diagnostic updates based on new definition and classification. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(8):387-397. doi:10.3345/cep.2021.01361
16. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *Journal of Pediatrics*. 2016;174:98-103.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.03.035
17. Sandoval Karamian AG, Wusthoff CJ. Current and Future Uses of Continuous EEG in the NICU. *Front Pediatr*. 2021;9:768670. doi:10.3389/fped.2021.768670
18. Glass HC, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, et al. Risk factors for EEG seizures in neonates treated with hypothermia: a multicenter cohort study. *Neurology*. 2014;82(14):1239-1244. doi:10.1212/WNL.0000000000000282
19. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics*. 2015;135(5):e1220-8. doi:10.1542/peds.2014-1520
20. Glass HC, Shellhaas RA. Acute Symptomatic Seizures in Neonates. *Semin Pediatr Neurol*. 2019;32. doi:10.1016/j.spen.2019.08.004
21. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, et al. Seizures in Preterm Neonates: A Multicenter Observational Cohort Study. *Pediatr Neurol*. 2017;72:19-24. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.016
22. Yıldız EP, Tath B, Ekici B, et al. Evaluation of Etiologic and Prognostic Factors in Neonatal Convulsions. *Pediatr Neurol*. 2012;47(3):186-192. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.015
23. Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(3):183-190. doi:10.1016/j.siny.2018.02.002
24. Pisani F, Percesepe A, Spagnoli C. Genetic diagnosis in neonatal-onset epilepsies: Back to the future. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2018;22(3):354-357. doi:10.1016/j.ejpn.2018.02.006
25. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, 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. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-1397. doi:10.1111/epi.17239
26. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015;56(7):1071-1080. doi:10.1111/epi.13020
27. Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*. 2021;144(9):2879-2891. doi:10.1093/brain/awab162
28. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology*. 1993;43(7):1355-1355. doi:10.1212/WNL.43.7.1355
29. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev*. 2011;33(3):213-220. doi:10.1016/j.braindev.2010.10.009
30. Hirsch E, Velez A, Sellal F, et al. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol*. 1993;34(6):835-841. doi:10.1002/ana.410340613
31. Zara F, Specchio N, Striano P, et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: Clinical and diagnostic significance. *Epilepsia*. 2013;54(3):425-436. doi:10.1111/epi.12089
32. Herlenius E, Heron SE, Grinton BE, et al. SCN2A Mutations and Benign Familial Neonatal-Infantile Seizures: The Phenotypic Spectrum. *Epilepsia*. 2007;48(6):1138-1142. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01049.x
33. 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. doi:10.1111/cge.13843
34. Agadi S, Quach MM, Haneef Z. Vitamin-Responsive Epileptic Encephalopathies in Children. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:1-8. doi:10.1155/2013/510529
35. Coughlin CR, Gospe SM. Pyridoxine-dependent epilepsy: Current perspectives and questions for future research. *Annals of the Child Neurology Society*. 2023;1(1):24-37. doi:10.1002/cns3.20016
36. Kaminiów K, Pająk M, Pająk R, Paprocka J. Pyridoxine-Dependent Epilepsy and Antiquitin Deficiency Resulting in Neonatal-Onset Refractory Seizures. *Brain Sci*. 2022;12(1). doi:10.3390/brainsci12010065
37. Johnstone DL, Al-Shekaili HH, Tarailo-Graovac M, et al. PLPHP deficiency: Clinical, genetic, biochemical, and mechanistic insights. *Brain*. 2019;142(3):542-559. doi:10.1093/brain/awy346
38. Gospe SM. *Neonatal Vitamin-Responsive Epileptic Encephalopathies*.
39. Stockler S, Plecko B, Gospe 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(1-2):48-60. doi:10.1016/J.YMGME.2011.05.014
40. Hundallah K, Tabarki B. Treatable inherited metabolic epilepsies. *Neurosciences*. 2021;26(3):229-235. doi:10.17712/nsj.2021.3
41. Gallagher RC, Van Hove JLK, Scharer G, et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol*. 2009;65(5):550-556. doi:10.1002/ana.21568
42. Al-Baradie RS, Chudary MW. *Diagnosis and Management of Cerebral Folate Deficiency A Form of Folinic Acid-Responsive Seizures*. www.neurosciencesjournal.org
43. Ünal Ö, Haliloğlu G, Coşkun T, et al. Epileptik ensefalopatiler ve doğuştan metabolizma hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2012;55:141-188.
44. Co JPT, Elia M, Engel J, et al. Proposal of an algorithm for diagnosis and treatment of neonatal seizures in developing countries. *Epilepsia*. 2007;48(6):1158-1164. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01008.x

45. Guidotti I, Lugli L, Guerra MP, et al. Hypothermia reduces seizure burden and improves neurological outcome in severe hypoxic-ischemic encephalopathy: an observational study. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(12):1235-1241. doi:10.1111/dmcn.13195
46. Pressler RM, Abend NS, Auvin S, et al. Treatment of seizures in the neonate: Guidelines and consensus-based recommendations-Special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia.* 2023 Sep 1. doi: 10.1111/epi.17745. Epub ahead of print. PMID: 37655702.
47. World Health Organisation. *Guidelines on Neonatal Seizures.*; 2011.
48. Soul JS, Pressler R, Allen M, et al. Recommendations for the design of therapeutic trials for neonatal seizures. *Pediatr Res.* 2019;85(7):943-954. doi:10.1038/s41390-018-0242-2
49. Forcelli PA, Kim J, Kondratyev A, Gale K. Pattern of antiepileptic drug-induced cell death in limbic regions of the neonatal rat brain. *Epilepsia.* 2011;52(12):e207-11. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03297.x
50. Forcelli PA, Janssen MJ, Vicini S, Gale K. Neonatal exposure to antiepileptic drugs disrupts striatal synaptic development. *Ann Neurol.* 2012;72(3):363-372. doi:10.1002/ana.23600
51. Kanmaz S, Altun Koroğlu 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 Neurol Belg.* 2021;121(6):1495-1503. doi:10.1007/s13760-020-01366-7
52. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Monk HM, Dlugos DJ, Clancy RR. Levetiracetam for Treatment of Neonatal Seizures. *J Child Neurol.* 2011;26(4):465-470. doi:10.1177/0883073810384263
53. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(1):1-7. doi:10.1016/j.ejpn.2010.10.003
54. Glass HC, Soul JS, Chang T, et al. Safety of Early Discontinuation of Antiseizure Medication after Acute Symptomatic Neonatal Seizures. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):817-825. doi:10.1001/jamaneurol.2021.1437
55. Chalia M, Hartmann H, Pressler R. Practical Approaches to the Treatment of Neonatal Seizures. *Curr Treat Options Neurol.* 2022;24(3):111-127. doi:10.1007/s11940-022-00711-w
56. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology.* 2007;69(19):1816-1822. doi:10.1212/01.wnl.0000279335.85797.2c
57. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(4):224-232. doi:10.1016/j.siny.2013.01.002
58. Garfinkle J, Shevell MI. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* 2011;44(2):88-96. doi:10.1016/j.pediatr-neurol.2010.09.001
59. Mizrahi EM, Clancy RR. Neonatal seizures: early-onset seizure syndromes and their consequences for development. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6(4):229-241. doi:10.1002/1098-2779(2000)6:4<229::AID-MRDD2>3.0.CO;2-Y
60. 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. doi:10.1016/j.seizure.2020.12.023
61. Inoue T, Shimizu M, Hamano SI, Murakami N, Nagai T, Sakuta R. Epilepsy and West syndrome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Int.* 2014;56(3):369-372. doi:10.1111/ped.12257
62. Garfinkle J, Shevell MI. Prognostic factors and development of a scoring system for outcome of neonatal seizures in term infants. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2011;15(3):222-229. doi:10.1016/j.ejpn.2010.11.002
63. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics.* 2009;124(4):e580-7. doi:10.1542/peds.2008-2087

KENDİNİ SINIRLAYAN AİLEVİ İNFANTİL EPILEPSİ (SELIE)

Gülen GÜL MERT¹

GİRİŞ

Yenidoğanlarda ve infantlarda başlayan epilepsi sendromları, spontan iyileşmenin olduğu kendini sınırlayan epilepsi sendromları ile gelişimsel epileptik ensefalopatiler olarak iki ana gruba ayrılmıştır.¹

İlk defa 1963 yılında Fukuyama tarafından iyi huylu (benign) infantil nöbet olarak tanımlanmıştır. 1992 yılında Vigevano ailesel formunu tanımlamış ve sendromu benign ailesel olarak adlandırmıştır². ILAE çalışma grubu 2022 yılında neonatal ve infantil dönemde başlayan epilepsi sendromlarının sınıflandırılması ve tanımları için yeni önerilerde bulunmuştur. Kendini sınırlayan ailevi infantil epilepsi (SeLIE), bebeklerde ve çocuklarda nöbete neden olan epilepsi sendromudur. İki yaşından önce başlayan tüm epilepsilerin yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır.³ Tahmini insidansı 14.2/100.000'dir.⁴

GENETİK

Hastaların yaklaşık %80'inde genetik etiyoloji belirlenebilmektedir.⁴ Çoğu hastada 16. kromozomdaki prolinden zengin transmembran protein 2 (*PRRT2*) genindeki patojenik varyantlar etiyolojide rol oynamaktadır. Ailesel vakalar otozomal

dominant kalıtım gösterirler. Ailesel olmayan formu *PRRT2* genindeki de novo mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Ayrıca *SCN2A*, *KCNQ2* ve *KCNQ3* (potasyum kanal genleri) gen mutasyonları da suçlanmıştır.¹ Nadiren *SCN8A* gen mutasyonu da bildirilmiştir, bu infantlarda ergenlik döneminde paroksizmal diskinezi gelişebilir.⁵

KLİNİK ÖZELLİKLER

Kendini sınırlayan ailevi infantil epilepsi ile kendini sınırlayan ailevi neonatal epilepsi klinik özellikleri ile benzer olup, görülme yaşı ile birbirinden ayrılmaktadır. Nöbetler genellikle 3-20 ay arasında başlar, en sık 6 aylıkken görülmektedir². Prenatal ve natal öykü, nörolojik muayene ile baş çevresi normaldir. Genellikle fokal nöbetlerle karakterize olup davranışlarda duraklama, farkındalıkta bozulma, siyanoz, otomatizma ve klonik kasılmalar şeklinde kendini gösterir. Fokal klonik nöbetler bir taraftan diğer tarafa geçebilir fakat aynı nöbet içerisinde yer değiştirmez. Epileptik spazmlar, tonik ve miyoklonik nöbetler görülmez. Nöbetler sık olabilir fakat genellikle üç dakikadan kısa sürer. Birkaç gün boyunca günde 5-10 kez olan küme nöbetleri görülebilir. Status epileptikus görülmez. Hastaların üçte biri nöbetler başlamadan önce tek izole nöbet ile başvurabilir.^{6,7}

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., gmert@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1160-5617

İnteriktal elektroensefalografi (EEG) normaldir, postiktal fokal yavaşlama görülebilir. Diffüz yavaşlama başka sendromları düşündürmelidir. İktal EEG'de temporal veya posterior bölgelerde fokal deşarjlar ortaya çıkar, bilateral yayılım gösterebilir. İktal EEG'de aynı nöbette migratuar patern görülmez.^{7,8}

Aile öyküsü ve/veya PRRT2 gen mutasyonu varsa nörogörüntüleme gerekli değildir. Serebral nörogörüntüleme lezyon varlığı ve bilişsel gecikme olması bu sendromdan uzaklaştırır. Tanı diğer nöbet nedenleri dışlanarak konulmaktadır. Ayırıcı tanıda kanama, enfeksiyon ve hipoglisemi gibi akut nedenlere bağlı nöbetler, kendini sınırlayan ailevi neonatal-infantil nöbetler, malign migratuar parsiyel nöbetler ve Dravet sendromu düşünülmelidir (Tablo1).¹

TEDAVİ

Nöbetler genellikle ilk yıl sık olduğu için antiepileptik tedavi önerilmektedir. Karbamazepin, levetirasetam, lamotrijin, okskarbazepin ve zonisamid ile nöbet kontrolü sağlandığı bildirilmiştir. Vaka serilerinde PRRT2 gen mutasyonu olan hastalarda en etkili tedavinin sodyum kanal blokerleri olduğu gösterilmiştir.⁹

PROGNOZ

Nöbetler başlangıçta siktir genellikle bir yaşına doğru hafifler, tedavi edilmeyen vakalarda küme nöbetleri görülebilir. Nadiren bazı hastalarda nöbetler devam edebilir. Gelişim normaldir. Erişkin dönemde PRRT2 gen mutasyonu olan hastalarda paroksizmal kinesijenik diskinezi/distoni hareket bozukluğu gelişebilir.^{1,10}

Tablo 1. Kendini Sınırlayan Ailevi İnfantil Epilepsi Tanı Kriterleri.¹

	Tanımlayıcı kriterler	Dışlama kriterleri
Başlama yaşı	18-36 ay	<1ay, >36ay
Nöbetler	Fokal, tonik-klonik, hemiklonik nöbetler (genellikle 3 dakikadan kısa sürelidir)	Epileptik spazmlar, miyoklonik nöbetler, tonik nöbetler
Nörolojik muayene	Normal	Anormal
EEG	İnteriktal: normal, İktal Fokal deşarjlar, bilateral yayılım	Hipsaritmi, diffüz yavaşlama
Prognoz	Remisyon	Miyoklonik nöbetler, ataksi, spastisite, nörobilişsel gerileme

KAYNAKLAR

- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, 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. *Epilepsia* 2022;63:1349-1397.
- Vigeveno F. Benign familial infantile seizures. *Brain Dev* 2005;27:172-177.
- Ramos-Lizana J, Martinez-Espinosa G, Rodriguez-Lucenilla MI, Aguirre-Rodriguez J, Aguilera-Lopez P. [Frequency, semiology and prognosis of benign infantile epilepsy]. *Rev Neurol* 2018;66:254-260.
- Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain* 2021;144:2879-2891.
- Gardella E, Becker F, Møller RS, et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN8A mutation. *Ann Neurol* 2016;79:428-436.
- 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.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Espeche A, Fejerman N. Benign familial and non-familial infantile seizures: a study of 64 patients. *Epileptic Disord* 2003;5:45-49.
- Capovilla G, Beccaria F, Montagnini A. 'Benign focal epilepsy in infancy with vertex spikes and waves during sleep'. Delineation of the syndrome and recalling as 'benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep' (BIMSE). *Brain Dev* 2006;28:85-91.
- Lee J, Kim YO, Lim BC, Lee J. PRRT2-positive self-limited infantile epilepsy: Initial seizure characteristics and response to sodium channel blockers. *Epilepsia Open* 2023;8:436-443.
- Cloarec R, Bruneau N, Rudolf G, et al. PRRT2 links infantile convulsions and paroxysmal dyskinesia with migraine. *Neurology* 2012;79:2097-2103.

ERKEN İNFANTİL GELİŞİMSEL VE EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ (EİGEE)

Yavuz ATAŞ¹

Hasan TEKGÜL²

GİRİŞ

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE), 2022’de yenidoğan ve infantil dönemde başlayan epilepsileri gözden geçirerek, genellikle belirli etiyojik nedenlerle ilişkilendirilen (yapısal, genetik, metabolik, immünolojik ve enfeksiyöz) benzer elektroklinik özelliklere sahip sendromları güncellemiş ve sınıflandırmıştır.¹ Önceki sınıflamalarda yer alan, yaşamın ilk aylarında başlayan erken infantil epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu) ve erken miyoklonik ensefalopati sendromları, elektroklinik özellikleri ve etiyojileri açısından benzerlik göstermektedir. Ayrıca bu iki sendrom, klinik karar verme ve prognoz belirleme açısından farklı bilgiler sağlamadığından, artık “erken infantil gelişimsel ve epileptik ensefalopati” olarak tek bir başlık altında tanımlanmıştır.²⁻⁵ Bu sendrom aşağıda verilen özellikler ile tanımlanmıştır (Tablo 1).

Erken infantil gelişimsel ve epileptik ensefalopati sendromu erken çocukluk döneminde yani yaşamın ilk üç ayında başlar. Bu sendromun insidansı 100000 canlı doğumda 10 olarak bildirilmiştir.⁶ Bu sendrom, erkek ve kız çocuklarında eşit oranda görülür. Genellikle prenatal, natal

ve aile öyküsü normaldir. Baş çevresi büyüklüğü doğumda normal olabilir ama altta yatan etiyojiye bağlı olarak değişiklik gösterebilir. En sık santral hipotoni olmak üzere tonus anormallikleri, postür bozukluğu, davranış problemleri, kortikal görme kaybı ve motor bozukluklar saptanır.⁵ Bu hastaların çoğunda orta veya ileri derecede gelişim bozukluğu mevcuttur. Gelişme geriliği ve anormal nörolojik bulgular, nöbetlerin başlangıcından önce ortaya çıkar, ancak bu bulguların çok erken dönemde başlaması durumunda fark edilmesi zor olabilir.

Gelişimsel epileptik ensefalopatilerde hem altta yatan etiyoji hem de epileptik aktivite gelişimsel süreç üzerinde etkilidir. Nörogörüntüleme, metabolik ve genetik testler, vakaların yaklaşık %80’inde kesin etiyojik tanımlama yapılmasına imkan sağlar.^{6,7}

Hedefe yönelik tedavi olanağı sunan metabolik, genetik nedenler veya cerrahi müdahaleye uygun yapısal lezyonlar etiyojiden sorumlu değil ise, ilaca dirençli epilepsi tablosu gelişir.^{8,9} Örneğin, SCN2A veya SCN8A’da patojenik varyantları olan hastalar, genellikle sodyum kanalı üzerinden etkili olan antinöbet ilaçlara daha iyi

¹ Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., yavuzatas23@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6311-0600

² Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., hasan.tekgul@ege.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9972-0651

nin yanında multifokal diken, çoklu diken, yavaş diken dalga deşarjları ve özellikle yenidoğan döneminde bürst supresyon paterni görülebilir.^{23,24}

SCN8A ilişkili Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati (SCN8A-GEE)

Nöbetler fokal ya da multifokal tonik-klonik nöbetler, miyoklonik boşalmalar veya spazmlar gibi farklı semiyolojilerde ortaya çıkabilir. Neonatal fokal status epileptikus bildirilmiştir. İnteriktal EEG'de genellikle yavaş zemin ritmi ve sıklıkla arka bölgelerde fokal ya da multifokal epileptiform deşarjlar gözlenebilir.^{25,26}

UBA5 ilişkili Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati (UBA5-GEE)

UBA5 patojenik varyantları baskın miyoklonik nöbetlerle ortaya çıkabilir.²⁷

Ayırıcı tanı ve yönetim

Hipoksik iskemik ensefalopati, enfeksiyon, akut geri dönüşümlü metabolik bozukluklar, inme veya intrakraniyal kanama ile ilişkili tetiklenmiş nöbetler miyoklonik, fokal klonik ve fokal tonik nöbet semiyolojileri ile başvurabilirler. Şiddetli bir ensefalopati ve bürst-supresyon EEG paternine sahip olabilir. Provoke edilmiş nöbetlerin akut nedenleri dışlamak için ilgili araştırmalar yapılmalıdır. Bununla birlikte, molibden kofaktör eksikliği ve sülfid oksidaz eksikliği dahil olmak üzere EİGEE'nin bazı genetik nedenlerinin, hipoksik beyin hasarını taklit edebilen görüntüleme özelliklerine sahip olabileceği unutulmamalıdır.⁵

EİGEE olgularından etyoloji-özümlü nedenlerin saptanması ayırıcı tanı çalışması ile birlikte yürütülmelidir. Belirlenebilmiş etyoloji-özümlü EİGEE'de hedefe yönelik tedavi ve hassas tıp uygulamaları ile bireyselleştirilmiş tedavi olasılıkları yönetimleri mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshé SL. Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*. 2022;63(6):1330-1332. doi:10.1111/EPI.17262
2. Djukic Aleksandra A, Ladoa FA, Shinnar S, Moshé SL. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other? *Epilepsy Res*. 2006;70(SUPPL.1):68-76. doi:10.1016/J.EPLEPSYRES.2005.11.022
3. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol*. 2017;81(3):419. doi:10.1002/ANA.24883
4. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev*. 2011;33(3):213-220. doi:10.1016/j.brain-dev.2010.10.009
5. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, 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 | . 23 | *Solomon L Moshé*. 2022;63:26. doi:10.1111/epi.17239
6. Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*. 2021;144(9):2879. doi:10.1093/BRAIN/AWAB162
7. Howell KB, Freeman JL, Mackay MT, et al. The severe epilepsy syndromes of infancy: A population-based study. *Epilepsia*. 2021;62(2):358-370. doi:10.1111/EPI.16810
8. 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(7):708-714. doi:10.1016/S0387-7604(01)00280-7
9. Pearl PL. Amenable Treatable Severe Pediatric Epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(2):158-166. doi:10.1016/J.SPEN.2016.06.004
10. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*. 2017;140(5):1316-1336. doi:10.1093/BRAIN/AWX054
11. Howell KB, McMahan JM, Carvill GL, et al. SCN2A encephalopathy: A major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology*. 2015;85(11):958-966. doi:10.1212/WNL.0000000000001926
12. Radaelli G, De F, Santos S, et al. Causes of mortality in early infantile epileptic encephalopathy: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*. 2018;85:32-36. doi:10.1016/j.yebeh.2018.05.015
13. 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;62(3):615-628. doi:10.1111/EPI.16815
14. Bayat A, Bayat M, Rubboli G, Möller RS. Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic

- Testing for Precision Therapy. *Genes (Basel)*. 2021;12(7). doi:10.3390/GENES12071051
15. Pearl PL. Amenable Treatable Severe Pediatric Epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(2):158-166. doi:10.1016/j.SPEN.2016.06.004
 16. Kim EH, Shin J, Lee BK. Neonatal seizures: diagnostic updates based on new definition and classification. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(8):387-397. doi:10.3345/cep.2021.01361
 17. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol*. 2017;81(3):419-429. doi:10.1002/ana.24883
 18. Bayat A, Bayat M, Rubboli G, Møller RS. Epilepsy syndromes in the first year of life and usefulness of genetic testing for precision therapy. *Genes (Basel)*. 2021;12(7). doi:10.3390/genes12071051
 19. Spagnoli C, Fusco C, Percesepe A, Leuzzi V, Pisani F. Genetic neonatal-onset epilepsies and developmental/epileptic encephalopathies with movement disorders: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8). doi:10.3390/ijms22084202
 20. Kim HJ, Yang D, Kim SH, et al. Clinical characteristics of KCNQ2 encephalopathy. *Brain Dev*. 2021;43(2):244-250. doi:10.1016/j.braindev.2020.08.015
 21. Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, et al. STXBP1 encephalopathy. *Neurology*. 2016;86(10):954-962. doi:10.1212/WNL.0000000000002457
 22. Numis AL, Nair U, Datta AN, et al. Lack of response to quinidine in KCNT1-related neonatal epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(10):1889-1898. doi:10.1111/epi.14551
 23. Trollmann R. Neuromonitoring in Neonatal-Onset Epileptic Encephalopathies. *Front Neurol*. 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.623625
 24. Lim CX, Ricos MG, Dibbens LM, Heron SE. KCNT1 mutations in seizure disorders: The phenotypic spectrum and functional effects. *J Med Genet*. 2016;53(4):217-225. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103508
 25. Kim HJ, Yang D, Kim SH, et al. Genetic and clinical features of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res*. 2019;158. doi:10.1016/j.epilepsyres.2019.106222
 26. Meisler MH, Helman G, Hammer MF, et al. SCN8A encephalopathy: Research progress and prospects. *Epilepsia*. 2016;57(7):1027-1035. doi:10.1111/epi.13422
 27. Chitre M, Nahorski MS, Stouffer K, et al. PEHO syndrome: the endpoint of different genetic epilepsies. *J Med Genet*. 2018;55(12):803-813. doi:10.1136/JMEDGENET-2018-105288

İNFRNTİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ

Seda SÖNMEZ KURUKAYA¹

Serhat GÜLER²

GİRİŞ

İnfantil miyoklonik epilepsisi (IME); daha önce sağlıklı ve gelişimi normal olan çocuklarda yaşamın ilk üç yılında başlayan, kısa miyoklonik nöbetlerle karakterize, kendi kendini sınırlayan nadir bir epileptik sendromdur. İlk olarak 1981 yılında Dravet and Bureau, miyoklonik nöbetleri olan yedi infanti, infantil miyoklonik epilepsi olarak isimlendirdi.¹ Bu sendrom 1989 yılında, idiyopatik jeneralize epilepsiler ve yaşa bağlı başlangıçlı sendromlar grubunda Uluslararası Epilepsiler ve Epileptik Sendromlar Sınıflandırması'na dahil edildi.² "Benign miyoklonik epilepsi" olarak adlandırılmasına rağmen, benign terimi, başlangıcından itibaren iyi prognoz tahmin edilebildiği epilepsi formlarıyla sınırlı olması gerektiği ve infant döneminde idiyopatik miyoklonik epilepsi formundaki tüm vakalarda bu geçerli olmadığından³ terim infantil miyoklonik epilepsi (IME) olarak değiştirildi.⁴ 2022 yılında ILEA (The International League Against Epilepsy) IME'yi, idiyopatik jeneralize epilepsilerin (IGE) nadir bir çeşidi⁵ ve infantil dönem başlangıçlı epilepsi sendromları içerisinde, kendi kendini sınırlayan epilepsi sendromları içinde sınıflandırmıştır.⁶

IME ani gürültü, irkilme veya dokunma ile ve daha az yaygın olarak fotik uyarı ile aktive olabilen miyoklonik nöbetlerle kendini gösterir. Nöbetlerin bu şekilde aktive olması nedeniyle, "İnfantil Dönemin Refleks Miyoklonik Epilepsi" teriminin kullanılması gerektiğini düşünen görüşler vardır. Ancak bu sendroma sahip çocukların semptom başlangıç yaşının biraz daha erken olduğu ve nöbetlere daha iyi yanıt verdikleri, antiepileptik ilaç kullanımıyla, daha yüksek remisyon oranı ve daha olumlu bilişsel sonuç gösterdikleri ileri sürülmektedir.⁷ Ancak bu sendromun IME'nin bir alt grubu olduğu düşünülebilir.

Genellikle nöbetler kendi kendini sınırlar ancak miyoklonusun epileptik olduğunu doğrulamak ve IME'den çok daha yaygın ve şiddetli olan İnfantil Epileptik Spazm Sendromunu (IESS) dışlamak için video ve elektromiyografi (EMG) ile birlikte çekilen EEG tanı açısından gereklidir.

ETYOLOJİ

IME, muhtemelen genetik idiopatik generalize epilepsinin erken bir formudur. Vakaların yaklaşık %10'unda ailede epilepsi veya ateşli nöbet öyküsü bildirilmektedir⁸ ve yapılan çalışmalarda

¹ Arş. Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., sedasnmz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7046-4669

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., serhatguler@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8965-6668

spazmlar 1 saniyeden uzun sürer. İESS'de interiktal EEG genellikle anormaldir ve hipsaritmi veya multifokal deşarjlar görülür. İktal kayıt, epileptik spazmları miyokloniden ayırt etmede yol göstericidir.

- » **Dravet sendromu (DS);** ateş ve status epileptikusun tetiklediği uzun süreli nöbetlerle kendini gösterir. Miyoklonus genellikle daha geç ortaya çıkar.
- » **Lennox-Gastaut sendromu;** İME'de görülmeyen, belirgin atonik, tonik ve atipik absans nöbetler ile seyrederek.
- » **Miyoklonik atonik nöbetli epilepsi;** miyoklonik-atonik nöbetler, atipik absanslar, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve daha sonra okul öncesi yıllarda da ortaya çıkan konvülsif olmayan status epileptikus atakları ile ayırt edilir (İME'de görülmez).
- » **Erken infanil dönemin gelişimsel ve epileptik ensefalopatisi (EİDEE);** miyoklonus, belirgin gelişimsel gecikme ve ciddi derecede anormal EEG'nin yanı sıra birden fazla nöbet tipliyle ayırt edilir.
- » **Hem küçük molekül, hem mitokondriyal hem de depolama bozukluklarını içeren çeşitli nörometabolik bozukluklar,** yaşamın erken dönemlerinde miyoklonik nöbetlerle ortaya çıkabilir. Bunlar genellikle ilerleyici nörolojik bozulma ve diğer organ işlev bozuklukları ile ilişkilidir.
- » **Glukoz Transport Tip 1 Eksikliği Sendromu (GLUT1);** Hafif ila orta dereceli mikrosefali, miyoklonusun yanı sıra diğer nöbet tipleri, düşük beyin omurilik sıvısı (BOS) glikozu ve düşük BOS/plazma glikoz oranı ile tanı konur. Genetik test yapıldığında SLC2A1 mutasyonu saptanır.
- » **Progresif miyoklonik epilepsiler;** Belirgin dil veya motor gerilemenin varlığı, miyoklonus dışında diğer nöbet tipleriyle sıklıkla birliktelik, MR'da sıklıkla atrofi ve düşük fotik frekanslara fotoparoksizmal yanıt (CLN2 hastalığını düşündürür) ile ayırt edilir.

Epileptik Olmayan Durumlarla Ayırıcı Tanı

- » **İnfanil dönemin benign miyoklonusu,** miyoklonik atımlarla EEG korelasyonu yoktur.
- » **Hiperekpleksi;** EEG ile ilişkisi olmayan patolojik irkilme tepkileriyle ortaya çıkar.
- » **Hipnik sıçramalar;** en sık hafif uykuda görülen normal uyku miyoklonus epizodlarıdır.
- » **Titreme atakları;** tekrarlayan, hızlı titremelerle kendini gösterir, genellikle heyecanla tetiklenir; EEG korelasyonu yoktur.

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. Zuberi SM, O'Regan ME. Developmental outcome in benign myoclonic epilepsy in infancy and reflex myoclonic epilepsy in infancy: a literature review and six new cases. Epilepsy Res. 2006;70 Suppl 1:S110-5.
4. Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. Epilepsia. 2006;47(9):1558-68.
5. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63(6):1333-48.
6. 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. Epilepsia. 2022;63(6):1349-97.
7. 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.
8. Auvin S, Pandit F, De Bellecize J, Badinand N, Isnard H, Motte J, et al. Benign Myoclonic Epilepsy in Infants: Electroclinical Features and Long-term Follow-up of 34 Patients. Epilepsia. 2006;47(2):387-93.
9. Camprostrini G, DiFrancesco JC, Castellotti B, Milanesi R, Gneccchi-Ruscione T, Bonzanni M, et al. A Loss-of-Function HCN4 Mutation Associated With Familial Benign Myoclonic Epilepsy in Infancy Causes Increased Neuronal Excitability. Front Mol Neurosci. 2018;11:269.
10. Wang J, Lin ZJ, Liu L, Xu HQ, Shi YW, Yi YH, et al. Epilepsy-associated genes. Seizure. 2017;44:11-20.

11. Caraballo R, Cersósimo R, Galicchio S, Fejerman N. [Epilepsies during the first year of life]. *Rev Neurol*. 1997;25(146):1521-4.
12. Lin Y, Itomi K, Takada H, Kuboda T, Okumura A, Aso K, et al. Benign myoclonic epilepsy in infants: video-EEG features and long-term follow-up. *Neuropediatrics*. 1998;29(5):268-71.
13. 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.
14. 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.
15. Darra F, Fiorini E, Zoccante L, Mastella L, Torniero C, Cortese S, et al. Benign myoclonic epilepsy in infancy (BMEI): a longitudinal electroclinical study of 22 cases. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:31-5.
16. Jiang Y, Zhou X. Psychomotor development and seizure features in idiopathic myoclonic epilepsy in infancy. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(38):e30512.
17. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007;9(4):353-412.
18. Mangano S, Fontana A, Cusumano L. Benign myoclonic epilepsy in infancy: neuropsychological and behavioural outcome. *Brain Dev*. 2005;27(3):218-23.

ETİYOLOJİYE SPESİFİK EPİLEPSİ SENDROMLARI

Hande GAZETECİ TEKİN¹Pakize KARAOĞLU²Ayşe TOSUN³

GİRİŞ

Son yıllarda giderek artan bir şekilde, belirli etiyojilerle, elektroklinik fenotipler arasında tutarlı güçlü ilişkiler belirlenmektedir. Örneğin Dravet sendromu gibi bilinen bazı sendromların, *SCN1A* geninde saptanan patojenik varyantlar gibi spesifik etiyojileri bulunmaktadır. Bazı vakalarda etiyojisi tek bir fenotipe sahip olabilirken, özellikle bazı genetik bozukluklarda fenotip, yaşa ve varyantın doğasına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Etiyojisiye spesifik sendromlar, etkilenen bireylerin çoğunda tanımlandığı gibi, kliniğe başvuru yakınmaları, nöbet tipleri, hastalığın seyri, eşlik eden komorbid durumlar ve spesifik tedaviye yanıt gibi farklı klinik fenotiplerle karakterize olup, bu fenotiple uyumlu EEG, nörogörüntüleme ve/veya genetik bulguları olan epilepsi için spesifik bir etiyojisiye sahip durumlar olarak tanımlanabilir.¹

Gelişimsel epileptik ensefalopatiler, tedaviye dirençli epilepsi, zihinsel ve gelişimsel gerilik veya otizm spektrum bozukluğu, hareket bozuklukları, otonomik fonksiyon bozukluğu ve nörogelişimsel gerilik ile karakterizedir. Etiyojisi

spesifik sendromlar kapsamında bu yazıda, gelişimsel epileptik ensefalopatiyle ilişkili *CDKL5*, *KCNQ2*, *PCDH19*, *SCL2A1*, Pridoksin bağımlı ve pridoksamin 5 fosfat bağımlı epilepsi, Sturge Weber sendromu ve Hipotalamik Hamartomlu Jelastik Nöbetler ele alınacaktır.

1. *CDKL5* ilişkili Gelişimsel Epileptik Ensefalopati

Siklin bağımlı kinaz benzeri 5 (*CDKL5*) ilişkili hastalık, ilk kez 2004 yılında Rett sendromunun bir varyantı olarak, 2018 yılında da *CDKL5* ilişkili gelişimsel epileptik ensefalopati (GEE) olarak tanımlandı.²

***CDKL5* GEE;** *Cyclin-dependent kinase-like 5* (*CDKL5*) genindeki patojenik varyantların neden olduğu bu gelişimsel ensefalopati, erken süt çocukluğu ve çocukluk döneminde dirençli epilepsi, nörogelişimsel ve bilişsel fonksiyonlarda gerilik ile seyretmektedir. Xp22.13 kromozomunda bulunan ve 22 ekzon içeren bu gen, dendrit ve akson büyümesinin düzenlenmesinde rol oynayan bir serin/treonin kinaz olan *CDKL5*'i kodlar. *CDKL5* proteini, beyinde özellikle nöronal çekirdeklerde ve dendritlerde yüksek düzeyde ifade edilir ve

¹ Doç. Dr., İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., gazetecihande@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0002-4407-164X

² Doç. Dr., İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD., pakizekaraoglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2014-8822

³ Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., aysetosun2000@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-4261-1021

KAYNAKLAR

- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, 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. *Epilepsia* 2022;63(6):1349–1397
- Leonard H, Downs J, Benke TA, Swanson L, Olson H, Demarest S. CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2022 ;21(6):563–576.
- Olson HE, Daniels CI, Haviland I, et al. Current neurologic treatment and emerging therapies in CDKL5 deficiency disorder. *J Neurodev Disord* 2021;13(1):40.
- Hong W, Haviland I, Pestana-Knight E, et al. CDKL5 Deficiency Disorder-Related Epilepsy: A Review of Current and Emerging Treatment. *CNS Drugs* 2022;36(6):591–604.
- Kolc KL, Sadleir LG, Scheffer IE, et al. A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Mol Psychiatry* 2019;24(2):241–251.
- Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009 ;5(2)113-119.
- Trivisano M, Pietrafusa N, Terracciano A, et al. Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia* 2018;59(12):2260–2271.
- Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019 ;142(8):2303–2318.
- Chemaly N, Losito E, Pinard JM, et al. Early and long-term electroclinical features of patients with epilepsy and PCDH19 mutation. *Epileptic Disord* 2018 ;20(6):457–467
- Breuillard D, Leunen D, Chemaly N, et al. Autism spectrum disorder phenotype and intellectual disability in females with epilepsy and PCDH-19 mutations. *Epilepsy Behav* 2016 60:75–80.
- Trivisano M, Specchio N. The role of PCDH19 in refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* [homepage on the Internet] 2019 [cited 2023 Nov 21];101(Pt B).
- Lotte J, Bast T, Borusiak P, et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure* 2016;35:106–110.
- Lange IM de, Rump P, Neuteboom RF, et al. Male patients affected by mosaic PCDH19 mutations: five new cases. *Neurogenetics* 2017 ;18(3):147–153.
- Samanta D. PCDH19-Related Epilepsy Syndrome: A Comprehensive Clinical Review. *Pediatr Neurol* 2020 ;105:3–9.
- Symonds JD, Joss S, Metcalfe KA, et al. Heterozygous truncation mutations of the SMC1A gene cause a severe early onset epilepsy with cluster seizures in females: Detailed phenotyping of 10 new cases. *Epilepsia* 2017;58(4):565–575.
- Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013 ;368(21):1971–1979.
- Luat AF, Juhász C, Loeb JA, et al. Neurological Complications of Sturge-Weber Syndrome: Current Status and Unmet Needs. *Pediatr Neurol* 2019 ;98:31–38.
- Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol* 1995;10(1):49–58.
- Dymerska M, Kirkorian AY, Offermann EA, Lin DD, Comi AM, Cohen BA. Size of Facial Port-Wine Birthmark May Predict Neurologic Outcome in Sturge-Weber Syndrome. *J Pediatr* 2017 ;188:205-209.e1.
- Bebin EM, Gomez MR. Prognosis in Sturge-Weber disease: comparison of unihemispheric and bihemispheric involvement. *J Child Neurol* 1988;3(3):181–184.
- Dutkiewicz AS, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol* 2015 ;72(3):473–480.
- Pearl PL, Pinto A, Sahin M. Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge Weber syndrome. *F1000Res* [homepage on the Internet] 2016 ;5(2).234-2241.
- Wu J, Tarabishy B, Hu J, et al. Cortical calcification in Sturge-Weber Syndrome on MRI-SWI: relation to brain perfusion status and seizure severity. *J Magn Reson Imaging* 2011 ;34(4):791–798.
- Simonati A, Colamaria V, Bricolo A, Bernardina BD, Rizzuto N. Microgyria associated with Sturge-Weber angiomatosis. *Childs Nerv Syst* 1994;10(6):392–395.
- Tekin H, Gökben S, Yılmaz S, ... HT-JP, 2018 undefined. Sturge-Weber Syndrome Type III. *cms.galenos.com.tr* [homepage on the Internet] 2018 https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_19000/JPR-5-103-En.pdf
- Kossoff EH, Ferenc L, Comi AM. An infantile-onset, severe, yet sporadic seizure pattern is common in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsia* 2009 ;50(9):2154–2157.
- Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *Am J Med Genet* 1995 ;57(1):35–45.
- Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viaño J. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. *Can J Neurol Sci* 2008 ;35(3):301–307.
- Bosnyák E, Behen ME, Guy WC, Asano E, Chugani HT, Juhász C. Predictors of Cognitive Functions in Children With Sturge-Weber Syndrome: A Longitudinal Study. *Pediatr Neurol* 2016 ;61:38–45
- Day AM, McCulloch CE, Hammill AM, et al. Physical and Family History Variables Associated With Neurological and Cognitive Development in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol* 2019 ;96:30–36
- Pearl PL, Pinto A, Sahin M. Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge Weber syndrome. *F1000Res* 2016 ;5
- Pinto AL, Chen L, Friedman R, et al. Sturge-Weber Syndrome: Brain Magnetic Resonance Imaging and Neuropathology Findings. *Pediatr Neurol* 2016 ;58:25–30

33. Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol* 1995 ;10(1):49–58
34. Kossoff EH, Bachur CD, Quain AM, Ewen JB, Comi AM. EEG evolution in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Res* 2014 ;108(4):816–819
35. Bar C, Kaminska A, Nabbout R. Spikes might precede seizures and predict epilepsy in children with Sturge-Weber syndrome: A pilot study. *Epilepsy Res* 2018 ;143:75–78.
36. la Torre AJ De, Luat AF, Juhász C, et al. A Multidisciplinary Consensus for Clinical Care and Research Needs for Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol* 2018;84:11–20.
37. Kaplan EH, Kossoff EH, Bachur CD, et al. Anticonvulsant Efficacy in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol* 2016 ;58:31–36
38. Comi A. Current Therapeutic Options in Sturge-Weber Syndrome. *Semin Pediatr Neurol* 2015 ;22(4):295–301
39. Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol* 2017 ;71:18-23. e2.
40. Shim KW, Chang JH, Park YG, Kim HD, Choi JU, Kim DS. Treatment modality for intractable epilepsy in hypothalamic hamartomatous lesions. *Neurosurgery* 2008 ;62(4):847–856.
41. Quiske A, Frings L, Wagner K, Unterrainer J, Schulze-Bonhage A. Cognitive functions in juvenile and adult patients with gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2006 ;47(1):153–158
42. Shahar E, Kramer U, Mahajnah M, et al. Pediatric-onset gelastic seizures: clinical data and outcome. *Pediatr Neurol* 2007 ;37(1):29–34.
43. Harrison VS, Oatman O, Kerrigan JF. Hypothalamic hamartoma with epilepsy: Review of endocrine comorbidity. *Epilepsia* 2017 ;58 Suppl 2(Suppl 2):50–59.
44. Brandberg G, Raininko R, Eeg-Olofsson O. Hypothalamic hamartoma with gelastic seizures in Swedish children and adolescents. *European Journal of Paediatric Neurology* 2004 ;8(1):35–44.
45. Joshi C, ... AW-C of EC and U, 2019 undefined. Hypothalamic Hamartoma and Gelastic Epilepsy. cambridge.org/CJoshi, A Wilfong The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and, 2019•cambridge.581–584
46. Frattali CM, Liow K, Craig GH, et al. Cognitive deficits in children with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma. *Neurology* 2001;57(1):43–46.
47. Kerrigan JF, Ng YT, Prenger E, Krishnamoorthy KS, Wang NC, ReKate HL. Hypothalamic hamartoma and infantile spasms. *Epilepsia* 2007 ;48(1):89–95.
48. Nguyen D, Singh S, Zaatreh M, et al. Hypothalamic hamartomas: Seven cases and review of the literature. *Epilepsy and Behavior* 2003 ;4(3):246–258.
49. Parvizi J, Le S, Foster BL, et al. Gelastic epilepsy and hypothalamic hamartomas: neuroanatomical analysis of brain lesions in 100 patients. *Brain* 2011;134(Pt 10):2960–2968.
50. Hildebrand MS, Griffin NG, Damiano JA, et al. Mutations of the Sonic Hedgehog Pathway Underlie Hypothalamic Hamartoma with Gelastic Epilepsy. *Am J Hum Genet* 2016 ;99(2):423–429.
51. Veneruzzo GM, Loos MA, Armeno M, Alonso CN, Caraballo RH. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: clinical aspects, diagnosis, and treatment. *Arch Argent Pediatr* 2023 ;121(1)
52. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, Vivo DC De. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012;53(9):1503–1510.
53. Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open* 2020 ;5(3):354–365.
54. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010 ;133(Pt 3):655–670
55. Pena IA, MacKenzie A, Karnebeek CDM Van. Current knowledge for pyridoxine-dependent epilepsy: a 2016 update. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2017 ;12(1):5–20.
56. Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 2006 ;12(3):307–309
57. Karnebeek CDM Van, Tiebout SA, Niermeijer J, et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. *Pediatr Neurol* 2016 ;59:6–12.
58. Stockler S, Plecko B, Gospe 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(1–2):48–60
59. Toldo I, Bonardi CM, Bettella E, et al. Brain malformations associated to Aldh7a1 gene mutations: Report of a novel homozygous mutation and literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ;22(6):1042–1053
60. Allen NM, Mannion M, Conroy J, et al. The variable phenotypes of KCNQ-related epilepsy. *Epilepsia* 2014 ;55(9):e99–e105
61. Goto A, Ishii A, Shibata M, Ihara Y, Cooper EC, Hirose S. Characteristics of KCNQ2 variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2019 ;60(9):1870–1880
62. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neuro* 2012 ;71(1):15–25

GEFS+ GENETİK EPİLEPSİ FEBRİL NÖBET ARTI

Ünal AKÇA¹

GİRİŞ

Febril nöbet (FS) tüm çocukların %2-5'ini etkiler. Nöbetler erken çocukluk çağına kadar uzanır (<6 yaş) ve epilepsiye dönüşme riski çok düşüktür.¹ Birçok jeneralize epilepsi sendromları ateşli nöbetlerle başlar. Başlangıçta bu tür hastalıkları febril konvülsiyon sendromlarından ayırmak imkansızdır.²

Altı yaştan sonra devam eden, afebril jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetlerin eşlik ettiği veya etmediği, bilinen epileptik sendromlardan birine sahip olmayan ateşli nöbetler febril nöbet artı (FS+) olarak tanımlanmıştır.³

Jeneralize epilepsi febril nöbet artı (GnEFS+) tanımı ise ilk kez 1997'de Scheffer ve Barkoviç tarafından İngiliz kökenli Avusturalyalı 20 yaşındaki dizigotik ikiz erkek hastanın indeks vaka olduğu geniş bir ailenin pedigrisinin ve klinik özelliklerinin sunulmasıyla tanımlanmıştır. Hastanın 3 yaşında febril nöbetleri başlamıştır ve mevcut yaşına kadar 100'den fazla çoğunluğu atonik ve myoklonik, az sıklıkla da absans nöbetleri izlenmiştir. Bu nöbetlerin yarısı ateşle birlikte seyretmiştir. Çekirdek ailesinde febril nöbetler ve çeşitli jeneralize nöbetler dikkati çekmiştir. Ailenin

4 kuşak geçmişi incelenmiş, 60 kişiden 25'inde ateşli ve ateşsiz nöbetler saptanmıştır. Nöbet başlama yaşları ortalama 0.8 yaşta olduğu ve bu hastaların elektroensefalografisi (EEG) ve nörolojik gelişimlerinin normal oldukları görülmüştür. Nöbet sonlanma yaşlarının çoğunlukla 6 yaştan sonra olduğu rapor edilmiştir. Myoklonik-astatik epilepsi (MAE), FS+, Febril nöbet + ve absans (FS+A), Febril nöbet+ ve atonik nöbetler gibi sbbgruplar literatüre sunulmuştur.³

GnEFS+ tanımı; yüksek insidansa sahip ailesel otozomal dominant (OD) bir genetik hastalık olarak öne sürülmüştür. 2001 yılında ILAE bu antiteyi resmi olarak yeni bir epilepsi sendromu olarak yayınlamıştır.⁴ Daha sonraki çalışmalarda etkilenen bireylerin febril nöbetten, temporal nöbetler, frontal nöbetler, Doose sendromu, Dravet sendromu, infantil spazm gibi ciddi epileptik sendromlara kadar çok geniş spektrumda olması kalıtımın poligenik olabileceğini, duyarlılık genleri, modifiye edici genler ve çevre arasındaki kompleks etkilerle değişebileceğini düşündürmüştür.⁵

2017'de Zhang ve arkadaşlarının GnEFS+ tanısı almış yeni 31 ailenin daha önce sunulan ailelerle karşılaştırma yaptıkları büyük çalışmada

¹ Dr., Samsun Üniversitesi Samsun EAH, Çocuk Nöroloji Kliniği, drunalakca@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5480-1805

KAYNAKLAR

- Ling Y, Wang Y, Jiang X, Yuan C. Mechanism of the promotion of GEFS+ by the STAT3-mediated expression of interleukin-6. *Transl Pediatr.* 2022 Sep;11(9):1491-1501. doi: 10.21037/tp-22-333. PMID: 36247897; PMCID: PMC9561518.
- Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord.* 2015;17(2):124-133. doi:10.1684/epd.2015.0737
- Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain.* 1997;120 (Pt 3):479-490. doi:10.1093/brain/120.3.479
- Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001;42(6):796-803. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x
- Myers KA, Scheffer IE, Berkovic SF; ILAE Genetics Commission. Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disord.* 2018;20(4):232-238. doi:10.1684/epd.2018.0985
- Zhang YH, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology.* 2017;89(12):1210-1219. doi:10.1212/WNL.0000000000004384
- Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, Dibbens L. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus?. *Brain Dev.* 2009;31(5):394-400. doi:10.1016/j.braindev.2009.01.001
- Bonanni P, Malcarne M, Moro F, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutations. *Epilepsia.* 2004;45(2):149-158. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.04303.x
- 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. doi:10.1002/1531-8249(199901)45:1<75::aid-art13>3.0.co;2-w
- Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet.* 1999;65(4):1078-1085. doi:10.1086/302593
- Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet.* 1998;19(4):366-370. doi:10.1038/1252
- Herini ES, Gunadi, Harahap IS, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) spectrum: clinical manifestations and SCN1A mutations in Indonesian patients. *Epilepsy Res.* 2010;90(1-2):132-139. doi:10.1016/j.eplepsyres.2010.04.003
- Brunklaus A, Ellis R, Stewart H, et al. Homozygous mutations in the SCN1A gene associated with genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome in 2 families. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(4):484-488. doi:10.1016/j.ejpn.2015.02.001
- Nordli DR, Pellock JM. Generalized Epilepsy Febrile Seizure Plus (GEFS+). In: Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Whelles JE, editors. *Pellock's Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy.* 4. ed. 2017. P.265-7.
- Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol.* 2003;20(6):449-461. doi:10.1097/00004691-200311000-00007
- Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol.* 2005;95:71-102.
- Audenaert D, Claes L, Ceulemans B, Löfgren A, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. A deletion in SCN1B is associated with febrile seizures and early-onset absence epilepsy. *Neurology.* 2003;61(6):854-856. doi:10.1212/01.wnl.0000080362.55784.1c
- Schubert J, Siekierska A, Langlois M, et al. Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat Genet.* 2014;46(12):1327-1332. doi:10.1038/ng.3130
- Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet.* 1998;19(4):366-370. doi:10.1038/1252
- Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet.* 1999;65(4):1078-1085. doi:10.1086/302593
- Moulard, B., Guipponi, M., Chaigne, D., Mouthon, D., Buresi, C., Malafosse, A. **Identification of a new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) on chromosome 2q24-q33.** *Am. J. Hum. Genet.* 65: 1396-1400, 1999.
- Buoni S, Orrico A, Galli L, et al. SCN1A (2528delG) novel truncating mutation with benign outcome of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology.* 2006;66(4):606-607. doi:10.1212/01.WNL.0000198504.41315.B1
- Marini C, Harkin LA, Wallace RH, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA(A) receptor mutation. *Brain.* 2003;126(Pt 1):230-240. doi:10.1093/brain/awg018
- Tan HO, Reid CA, Single FN, et al. Reduced cortical inhibition in a mouse model of familial childhood absence epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(44):17536-17541. doi:10.1073/pnas.0708440104
- Audenaert D, Claes L, Claeys KG, et al. A novel susceptibility locus at 2p24 for generalised epilepsy with febrile seizures plus. *J Med Genet.* 2005;42(12):947-952. doi:10.1136/jmg.2005.031393
- Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC, et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet.* 2004;13(13):1315-1319. doi:10.1093/hmg/ddh146

27. Baulac S, Gourfinkel-An I, Couarch P, et al. A novel locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus in French families. *Arch Neurol*. 2008;65(7):943-951. doi:10.1001/archneur.65.7.943
28. Singh NA, Pappas C, Dahle EJ, et al. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet*. 2009;5(9):e1000649. doi:10.1371/journal.pgen.1000649
29. Poduri A, Wang Y, Gordon D, et al. Novel susceptibility locus at chromosome 6q16.3-22.31 in a family with GEFS+. *Neurology*. 2009;73(16):1264-1272. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bd10d3
30. Weber YG, Jacob M, Weber G, Lerche H. A BFIS-like syndrome with late onset and febrile seizures: suggestive linkage to chromosome 16p11.2-16q12.1. *Epilepsia*. 2008;49(11):1959-1964. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01646.x
31. Marini C, Porro A, Rastetter A, et al. HCN1 mutation spectrum: from neonatal epileptic encephalopathy to benign generalized epilepsy and beyond. *Brain*. 2018;141(11):3160-3178. doi:10.1093/brain/awy263
32. Li M, Maljevic S, Phillips AM, et al. Gain-of-function HCN2 variants in genetic epilepsy. *Hum Mutat*. 2018;39(2):202-209. doi:10.1002/humu.23357

ERKEN İNFANTİL EPİLEPTİK SPAZM SENDROMU (IESS) (WEST SENDROMU VE DİĞER EPİLEPTİK SPAZMLAR

Gül Demet KAYA ÖZÇORA¹
Sefer KUMANDAŞ²

GİRİŞ

West sendromu neredeyse 180 yıldır bilinen epileptik spazm, elektroensefalografide hipsaritmi paterni ve gelişimsel gerilik veya gerileme ile karakterize yaşa özgü epileptik ensefalopatidir.¹⁻⁴ Epileptik spazmlar, fleksör veya ekstansör aksiyal veya ekstremite kaslarının kısa, tonik, çoğunlukla simetrik kasılmalarından oluşan, tipik olarak üç saniyeden kısa süren ve sıklıkla kümeler halinde meydana gelen nöbetlerdir. Değişken klinik paternler olabilir; fleksör spazmlar boyun, gövde, kollar ve bacakların ani fleksiyonu ve karın kaslarının kasılmasından oluşur. gövdenin belden bükülmesinde neden olacak kadar şiddetli olabilir. Ekstansör spazmlar, boyun ve gövdenin aniden ekstansiyonu ile kolların veya bacakların abduksiyonu veya addüksiyonundan oluşur. Karışık fleksör-ekstansör spazmlar genellikle boyun, gövde ve kolların fleksiyonu ve bacakların ekstansiyonundan oluşur. Daha az yaygın olarak, bacakların fleksiyonu ve kolların ekstansiyonunu içerirler. Motor yavaşlama veya zayıflamış yanıt verme atakları bazen spazmdan sonra ortaya çıkar ve 90 saniyeye kadar sürebilir. Spazmlar sıklıkla uyanırken ve gündüzleri görülür. Işık

uyarımı, kucaklama, dokunma, beslenme veya yüksek sesler spazmları tetiklemez. Gözlerde sapma veya ritmik nistagmoid göz hareketleri nöbetlerin yaklaşık yüzde 55'inde görülür. Asimetrik spazmlar neredeyse sadece fokal beyin lezyonu olan hastalarda görülür. Solunum paternindeki değişiklikler spazmlar sırasında sıklıkla meydana gelir. Kalp hızındaki değişiklikler nadirdir. Ataktan sonra sıklıkla bir ağlama veya çığlık ortaya çıkar, ancak bunun nöbetin bir parçası olduğu düşünülmez.²⁻⁴ İnfantil epileptik spazm sendromu (IESS) ise 2022 yılında Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliği (ILAE) tarafından hem West sendromlu bebekleri hem de West sendromu için tüm kriterleri karşılamayan epileptik spazmlı bebekleri kapsamak üzere benimsenen yeni bir terimdir.⁵ Sıklıkla kümeler halinde olan flexor, extensor veya miks spazmlara eşlik eden interiktal hipsaritmi paterni veya normal ve veya supresyon burst paterni (iktal normal EEG, tanıyı dışlar), 1-24 ay arasında başlaması ve spazmlar sonrası gelişimsel gerileme veya yavaşlama ile karakterize infantil epileptik ensefalopatidir. Tanı için kraniyal görüntüleme gereksinimi ve iktal kayıt gereksinimi yoktur. İnteriktal EEG normal saptanır ise iktal kayıt önerilir Beyin hasarı olan veya spesifik

¹ Doç. Dr., Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., guldemetkayaozcora@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3316-8654

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., seferkumandas@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0117-1218

KAYNAKLAR

1. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841; 1:724.
2. Riikonen R. Biochemical mechanisms in pathogenesis of infantile epileptic spasm syndrome. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 2023;105:1-9.
3. Smith MS, Matthews R, Rajnik M, Mukherji P. Infantile Epileptic Spasms Syndrome (West Syndrome). 2024 Feb 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30725936.
4. Infantile epileptic spasms syndrome: Etiology and pathogenesis Danielle S Takacs, MDAkshat Katyayan.
5. Zuberi S, Wirrell E, Yozowitz E, Wilmhurst J, Specchio N, Riney K, et al. ILEA classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILEA TASK force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022;63:1349-97.
6. Dulla CG. Utilizing Animal Models of Infantile Spasms. *Epilepsy Curr* 2018; 18:107.
7. Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22:25.
8. 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; 56:1185.
9. Katyayan A, Takacs DS, Vanderslice K, Riviello JJ. Extent of EEG monitoring for detecting epileptic spasms. *Seizure* 2022; 97:102.
10. Mytinger JR, Vidaurre J, Moore-Clingenpeel M, et al. A reliable interictal EEG grading scale for children with infantile spasms - The 2021 BASED score. *Epilepsy Res* 2021; 173:106631.
11. Drury I, Beydoun A, Garofalo EA, Henry TR. Asymmetric hypsarrhythmia: clinical electroencephalographic and radiological findings. *Epilepsia* 1995; 36:41.
12. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia* 2015; 56:617.
13. O'Callaghan FJ, Lux AL, Darke K, et al. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia* 2011; 52:1359.
14. Baram TZ. What are the reasons for the strikingly different approaches to the use of ACTH in infants with West syndrome? *Brain Dev* 2001; 23:647.
15. Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, et al. Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause. *J Pediatr* 2006; 148:485.
16. Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K, et al. Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain Dev* 2006; 28:8.
17. Grinspan ZM, Knupp KG, Patel AD, et al. Comparative Effectiveness of Initial Treatment for Infantile Spasms in a Contemporary US Cohort. *Neurology* 2021; 97:e1217.
18. Partikian A, Mitchell WG. Major adverse events associated with treatment of infantile spasms. *J Child Neurol* 2007; 22:1360.
19. McGarry L, Messer R, Cree-Green M, et al. Incidence of Hypertension Among Children Treated With Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) or Prednisolone for Infantile Spasms. *J Child Neurol* 2020; 35:215.
20. Ito M, Miyajima T, Fujii T, Okuno T. Subdural hematoma during low-dose ACTH therapy in patients with west syndrome. *Neurology* 2000; 54:2346.
21. Jonsson H, Lehto M, Vanhatalo S, et al. Visual field defects after vigabatrin treatment during infancy: retrospective population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2022; 64:641.
22. Schein Y, Miller KD, Han Y, et al. Ocular examinations, findings, and toxicity in children taking vigabatrin. *J AAPOS* 2022; 26:187.e1.
23. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51:2175.
24. Reyes Valenzuela G, Crespo A, Princich J, et al. Vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI and other neurological symptoms in patients with West syndrome. *Epilepsy Behav* 2022; 129:108606.
25. Hussain SA. Treatment of infantile spasms. *Epilepsia Open* 2018; 3:143.
26. Dressler A, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial. *Epilepsia* 2019; 60:441.
27. Hussain SA, Kwong G, Millichap JJ, et al. Hypsarrhythmia assessment exhibits poor interrater reliability: a threat to clinical trial validity. *Epilepsia* 2015; 56:77.
28. Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol* 2016; 79:475.
29. Nelson JA, Demarest S, Thomas J, et al. Evolution of Infantile Spasms to Lennox-Gastaut Syndrome: What Is There to Know? *J Child Neurol* 2021; 36:752.
30. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23:683.

YER DEĞİŞTİREN (GEZİCİ) FOKAL NÖBETLERLE OLAN İNFANTİL EPİLEPSİ (EIMFS)

Cahide BULUT ARSLAN¹

GİRİŞ

Gezici Fokal Nöbetlerle Olan İnfantil Epilepsi (GFNİE), nadir bir gelişimsel ve epileptik ensefalopatidir. Hayatın ilk yılında başlayan ilaca dirençli fokal nöbetlere ağır ensefalopati eşlik eder. Fokal nöbetler her iki hemisferden başlayarak serebral korteksin bir bölgesinden diğerine göç eder. Nöbetler genellikle status epileptikusa ilerleyen uzamış nöbetlerdir.¹ Sebabi esas olarak genetikdir; KCNT1 geni sorumlu majör gendir ve bu sendromla ilişkili 25'ten fazla gen bildirilmiştir.^{2,3} Prognozu kötüdür, ağır nörolojik gerilik ve yaşam beklentisinde azalma vardır. Bazı spesifik genetik mutasyonlara bağlı olarak az bir hasta grubunda daha hafif bir gidişat bildirilmiştir.^{1,4}

Epidemiyoloji

GFNİE tahmini prevalansı ~0.11/100 000 çocuktur.⁵

Klinik

Bu sendrom genellikle hayatın ilk 6 ayında başlar (ortalama 3 ayda), bazı nadir vakalar hayatın ilk yılının son yarısında başlar.^{1,4,6} Kızlar ve erkekler

eşit oranda etkilenir. Başlangıçta genellikle baş çevresi ve nörolojik muayene normaldir. Hastaların çoğunda 1 yaşında mikrosefali gelişir.^{6,7} Gelişim başlangıçta normal olabilir; bununla birlikte regresyona bağlı olarak şiddetli gerilik tipiktir.¹

Hastalık seyri

Prognozu kötüdür; ilaca dirençli nöbetlerle birlikte, nörolojik gelişim ile motor becerilerde ağır gerilik ve yaşam beklentisinde kısalık ile seyrederek.^{1,6} Bununla birlikte az bir hasta grubunda daha hafif bir gidişat bildirilmiştir. Bazı hastalarda çoğu genetik gelişimsel epileptik ensefalopatilerde yaygın olduğu gibi barsak motilitesinde ağır etkilenme olur ve hareket bozukluğu gelişebilir.⁸

Nöbetler

Fokal motor klonik veya tonik nöbetler tanı için zorunludur. Başlangıçta sporadiktir, fakat nöbet başladıktan sonraki haftalar ve aylar içinde sıklık hızlı bir şekilde artar. Nöbetler; kafa ve gözde versiyon ile birlikte olan veya olmayan davranışta duraksama şeklinde daha silik de olabilir, belirgin otonomik bulgularla birlikte de olabilir.^{1,8}

¹ Uzm. Dr., Medical Point Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, cahide_bulut@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4968-9326

KAYNAKLAR

1. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*. 1995;36:1017–24.
2. Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, Gazula VR, Brown MR, Langouet M, et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nat Genet*. 2012;44:1255–9.
3. Burgess R, Wang S, McTague A, Boysen KE, Yang X, Zeng Q, et al. The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Ann Neurol*. 2019;86:821–31.
4. Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl 5):49–51
5. McTague A, Appleton R, Avula S, Cross JH, King MD, Jacques TS, et al. Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. *Brain*. 2013;136:1578–91
6. Kuchenbuch M, Barcia G, Chemaly N, Carme E, Roubertie A, Gibaud M, et al. KCNT1 epilepsy with migrating focal seizures shows a temporal sequence with poor outcome, high mortality and SUDEP. *Brain*. 2019;142:2996–3008
7. Marsh E, Melamed SE, Barron T, Clancy RR. Migrating partial seizures in infancy: expanding the phenotype of a rare seizure syndrome. *Epilepsia*. 2005;46:568–72.
8. Caraballo RH, Fontana E, Darra F, Cassar L, Negrini F, Fiorini E, et al. Migrating focal seizures in infancy: analysis of the electroclinical patterns in 17 patients. *J Child Neurol*. 2008;23:497–506.
9. Kuchenbuch M, Benquet P, Kaminska A, Roubertie A, Carme E, de Saint MA, et al. Quantitative analysis and EEG markers of KCNT1 epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Epilepsia*. 2019;60:20–32
10. Jovic-Jakubi B, Lagae L. Malignant migrating partial seizures in Aicardi syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:790–2
11. Lee EH, Yum MS, Jeong MH, Lee KY, Ko TS. A case of malignant migrating partial seizures in infancy as a continuum of infantile epileptic encephalopathy. *Brain Dev*. 2012;34:768–72
12. Selioutski O, Seltzer LE, Burchfiel J, Paciorkowski AR, Erba G. Characteristic features of the interictal EEG background in 2 patients with malignant migrating partial epilepsy in infancy. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32:e23–9
13. Moller RS, Heron SE, Larsen LH, Lim CX, Ricos MG, Bayly MA, et al. Mutations in KCNT1 cause a spectrum of focal epilepsies. *Epilepsia*. 2015;56:e114–20.
14. Barcia G, Chemaly N, Kuchenbuch M, Eisermann M, GobinLimalle S, Ciorna V, et al. Epilepsy with migrating focal seizures: KCNT1 mutation hotspots and phenotype variability. *Neurol Genet*. 2019;5:e363.
15. Ohba C, Kato M, Takahashi N, Osaka H, Shiihara T, Tohyama J, et al. De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2015;56:e121–8.
16. Barba C, Darra F, Cusmai R, Procopio E, Dionisi Vici C, Keldermans L, et al. Congenital disorders of glycosylation presenting as epileptic encephalopathy with migrating partial seizures in infancy. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:1085–91

DRAVET SENDROMU

Ayten GÜLEÇ¹
Hakan GÜMÜŞ²

GİRİŞ

Dravet Sendromu, bebeklik döneminde şiddetli miyoklonik epilepsi olarak da bilinen, sodyum kanalı alfa 1 alt ünite geni SCN1A'daki mutasyonlarla ilişkili, infantil başlangıçlı şiddetli bir epileptik ensefalopatidir.^{1,2} Genellikle boğmaca aşısı da dâhil olmak üzere aşı sonrası ve hipertermi ile tetiklenen klonik jeneralize, fokal veya tek taraflı nöbetlerle karakterizedir. Tonik nöbetler ve spazm nöbetleri beklenmez.^{1,3} Dravet Sendromu, hastaların %70-80'inde sodyum kanalı alfa1 alt birimindeki genetik (SCN1A) mutasyonlarla ilişkilidir.^{1,2} Tipik başlangıç yaşamın ilk yılında uzun süreli, ateşli ve ateşsiz, fokal (genellikle hemiklonik) ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerle ortaya çıkar. Miyoklonik ve atipik absans nöbetleri de dahil olmak üzere diğer nöbet türleri 1 ila 4 yaş arasında ortaya çıkar. Nöbetler genellikle tedavi edilemez ve çocuklarda yaşamın ikinci yılından itibaren bilişsel ve davranışsal bozukluklar görülür. Çömelleme yürüyüşü de dahil olmak üzere yürüyüş anormallikleri ise genellikle geç çocukluk döneminde görülür.¹ Yüksek erken ölüm insidansı ve ataksi, sirkadiyen ritim bozukluğu, bozulmuş uyku kalitesi, otizm benzeri sosyal etkileşim

eksiklikleri ve ciddi bilişsel bozukluk gibi komorbiditeleri olan yıkıcı bir çocukluk çağı epileptik bozukluğudur.⁴ SCN1A ile ilişkili insidansının 15.500 canlı doğumda 1 olduğu tahmin edilmektedir. ABD'de insidansının 15.700'de 1 olduğu bildirilmiştir.^{5,6} Danimarka popülasyonunda insidansının 1:22.000 olduğu bildirilmiştir.⁷ Bilinen en yaygın ciddi genetik epilepsilerden biridir.⁸

Prognoz açısından, yüksek oranda erken ölüm ve ataksi, sirkadiyen ritim bozukluğu, bozulmuş uyku kalitesi, otizm benzeri sosyal etkileşim eksiklikleri ve ciddi bilişsel bozukluk gibi komorbiditelerle ilişkilidir.⁴

Vakalarının çoğu (%70-80'i) voltaj kapılı nöronal sodyum kanalı alfa 1 alt ünitesini (Nav1.1) kodlayan SCN1A genindeki mutasyonlarla ilişkilidir.⁹⁻¹² GABRA1 ve STXBP1, SCN1B, SCN2A ve GABRG2'deki mutasyonlar da sendromun bilinen nedenleridir ve PCDH19 ve CHD2 gibi ek genlerin mutasyona uğradığında - benzeri fenotiplere neden olduğu hatta SCN9A sendromun potansiyel bir değiştiricisi olduğu gösterilmiştir.¹³⁻¹⁶ Ek olarak, PCDH19 mutasyonlarının kadınlarda Dravet Sendromu benzeri bir fenotipe yol açtığı ve SCN1A mutasyonu olmayan bazı

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., dr.aytengulec@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4968-9326

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., hakgumus33@yahoo.com, ORCID iD:0000-0001-5896-074X

dur; bunlar arasında sık sık uyanma (nöbetlere bağlı veya görünür nöbetlerle ilişkili olmayan) ve uykusuzluk yer alır. Bir raporda 76 ebeveynle yapılan ankette, büyük bir çoğunluk (yüzde 93) ya aynı odada uyuyarak ya da izleme cihazları kullanarak çocuklarının uykusunu izlemiştir.^{53,54}

Uyku hijyenini iyileştirmek için danışmanlık yararlı olabilir; melatoninin faydası sınırlı veriler göz önüne alındığında belirsizdir.^{35,46}

Sonuç olarak Dravet Sendromu, erken ölüm ve komorbidite insidansının yüksek olduğu, infantil başlangıçlı ciddi bir epileptik ensefalopatidir. Sodyum kanalı alfa 1 alt ünitesi geni SCN1A'daki mutasyonlarla ilişkilidir ve etkilenen bireyler ve aileleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu unutulmamalıdır.^{21,25,35,53-56}

KAYNAKLAR

- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst 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. *Epilepsia*. 2022 Jun 1;63(6):1349-97.
- Connolly M.. Dravet syndrome: diagnosis and long-term course. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 2016;43(S3):S3-S8. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.243>
- Gataullina S. and Dulac O.. From genotype to phenotype in dravet disease. *Seizure* 2017;44:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.014>
- Catterall W., Dravet syndrome: a sodium channel interneuronopathy. *Current Opinion in Physiology* 2018;2:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2017.12.007>
- Symonds J, Zuberi S, Stewart K, McLellan A., O'Regan M., MacLeod S.et al.. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019;142(8):2303-2318. <https://doi.org/10.1093/brain/awz195>
- Wu Y, Sullivan J, McDaniel S, Meisler M., Walsh E., Li S.et al.. Incidence of dravet syndrome in a us population. *Pediatrics* 2015;136(5):e1310-e1315. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1807>
- Macdonald-Laurs E., Corlette S., Davidson A., & Howell K.. Anesthetic considerations in dravet syndrome. *Pediatric Anesthesia* 2022;32(10):1166-1168. <https://doi.org/10.1111/pan.14525>
- Bayat A., Hjalgrim H., & Møller R.. The incidence of scn1a-related dravet syndrome in denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia* 2015;56(4). <https://doi.org/10.1111/epi.12927>
- Depienne C., Trouillard O., Saint-Martin C., Gourfinkel-An I., Bouteiller D., Carpentier W.et al.. Spectrum of scn1a gene mutations associated with dravet syndrome: analysis of 333 patients. *Journal of Medical Genetics* 2008;46(3):183-191. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.062323>
- Gheyara A., Ponnusamy R., Djukic B., Craft R., Ho K., Guo W.et al.. Tau reduction prevents disease in a mouse model of dravet syndrome. *Annals of Neurology* 2014;76(3):443-456. <https://doi.org/10.1002/ana.24230>
- Suls A., Jaehn J., Kecskés A., Weber Y., Weckhuysen S., Craiu D.et al.. De novo loss-of-function mutations in chd2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with dravet syndrome. *The American Journal of Human Genetics* 2013;93(5):967-975. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.09.017>
- Sánchez-Carpintero R. and Urrestarazu E.. Musicogenic seizures in dravet syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013;55(7):668-670. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12138>
- Carvill G., Weckhuysen S., McMahon J., Hartmann C., Møller R., Hjalgrim H.et al.. Gabra1 and stxbp1: novel genetic causes of dravet syndrome. *Neurology* 2014;82(14):1245-1253. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000291>
- Aras L., Isla J., & Mingorance A.. The european patient with dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the european population with dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior* 2015;44:104-109. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.028>
- Marini C., Scheffer I., Nabbout R., Sulis A., Jonghe P., Zara F.et al.. The genetics of dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52(s2):24-29. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02997.x>
- Singh N., Pappas C., Dahle E., Claes L., Pruess T., Jonghe P.et al.. A role of scn9a in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of dravet syndrome. *Plos Genetics* 2009;5(9):e1000649. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000649>
- Guerrini R. and Oguni H.. Borderline dravet syndrome: a useful diagnostic category?. *Epilepsia* 2011;52(s2):10-12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02995.x>
- Hawkins N., Anderson L., Gertler T., Laux L., George A., & Kearney J.. Screening of conventional anticonvulsants in a genetic mouse model of epilepsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2017;4(5):326-339. <https://doi.org/10.1002/acn3.413>
- Catterall W.. Dravet syndrome: a sodium channel interneuronopathy. *Current Opinion in Physiology* 2018;2:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2017.12.007>
- Wirrell E., Laux L., Donner E., Jetté N., Knupp K., Meskis M.et al.. Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a north american consensus panel. *Pediatric Neurology* 2017;68:18-34.e3. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025>

21. Wirrell E.. Treatment of dravet syndrome. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques 2016;43(S3):S13-S18. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.249>
22. Gonzalez-Giraldo E. and Sullivan J.. Advances in the treatment of drug-resistant pediatric epilepsy. Seminars in Neurology 2020;40(02):257-262. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702941>
23. Polster T.. Individualized treatment approaches: fenfluramine, a novel antiepileptic medication for the treatment of seizures in dravet syndrome. Epilepsy & Behavior 2019;91:99-102. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.021>
24. Gonzalez-Giraldo E. and Sullivan J.. Advances in the treatment of drug-resistant pediatric epilepsy. Seminars in Neurology 2020;40(02):257-262. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702941>
25. Polster T.. Individualized treatment approaches: fenfluramine, a novel antiepileptic medication for the treatment of seizures in dravet syndrome. Epilepsy & Behavior 2019;91:99-102. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.021>
26. Chen J., Borgelt L., & Blackmer A.. Cannabidiol: a new hope for patients with dravet or lennox-gastaut syndromes. Annals of Pharmacotherapy 2019;53(6):603-611. <https://doi.org/10.1177/1060028018822124>
27. LaFleur K. and Nemeč E.. What is the role of cannabidiol in refractory epilepsy?. Jaapa 2019;32(3):16-18. <https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000553393.36249.df>
28. Laux L. and Blackford R.. The ketogenic diet in dravet syndrome. Journal of Child Neurology 2013;28(8):1041-1044. <https://doi.org/10.1177/0883073813487599>
29. Wright R., Hernandez A., Malik S., Donahue D., Alles A., & Perry M.. Dravet syndrome associated with cortical dysplasia of taylor-type. Journal of Pediatric Neurology 2015;09(04):479-481. <https://doi.org/10.3233/jpn-2011-0508>
30. Griffin A., Jaishankar P., Grandjean J., Olson S., Renslo A., & Baraban S.. Zebrafish studies identify serotonin receptors mediating antiepileptic activity in dravet syndrome. Brain Communications 2019;1(1). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcz008>
31. Beretta S., Gritti L., Ponzoni L., Scalmani P., Mantegazza M., Sala M. et al.. Rescuing epileptic and behavioral alterations in a dravet syndrome mouse model by inhibiting eukaryotic elongation factor 2 kinase (eef2k). Molecular Autism 2022;13(1). <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00484-0>
32. Anderson L., Hawkins N., Thompson C., Kearney J., & George A.. Unexpected efficacy of a novel sodium channel modulator in dravet syndrome. Scientific Reports 2017;7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01851-9>
33. Dinday M. and Baraban S.. Large-scale phenotype-based antiepileptic drug screening in a zebrafish model of dravet syndrome. Eneuro 2015;2(4):ENEURO.0068-15.2015. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0068-15.2015>
34. Zhang Y., Kecskés A., Copmans D., Langlois M., Crawford A., Ceulemans B. et al.. Pharmacological characterization of an antisense knockdown zebrafish model of dravet syndrome: inhibition of epileptic seizures by the serotonin agonist fenfluramine. Plos One 2015;10(5):e0125898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125898>
35. Andrade, D. M., Nascimento, F. A. Dravet syndrome: Dravet syndrome: Management and prognosis <https://www.uptodate.com> .
36. Ho S., Li L., Chen I., Tsai C., Chang F., & Liou H.. Peramp panel reduces hyperthermia-induced seizures in dravet syndrome mouse model. Frontiers in Pharmacology 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.682767>
37. Giraud C, Treluyer JM, Rey E, et al. In vitro and in vivo inhibitory effect of stiripentol on clobazam metabolism. Drug Metab Dispos 2006; 34:608.
38. Jullien V, Chhun S, Rey E, et al. Pharmacokinetics of clobazam and N-desmethyloclobazam in children with dravet syndrome receiving concomitant stiripentol and valproic Acid. Clin Pharmacokinet 2015; 54:527.
39. Ceulemans B, Schoonjans AS, Marchau F, et al Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2020; 77:300. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. Epilepsia 2016; 57:e129.
40. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. Epilepsia 2020; 61:2396.
41. Sullivan J, Auvin S, Pringsheim M, et al. Long-term (2-year) safety and efficacy of adjunctive ZX008 (fenfluramine hydrochloride oral solution) for Dravet syndrome: Interim results of an ongoing open-label extension study (4684). Neurology 2020; 94.
42. Sanmartin P. and Detyniecki K.. Cannabidiol for epilepsy: new hope on the horizon?. Clinical Therapeutics 2018;40(9):1438-1441. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.020>
43. Chiron C.. Stiripentol for the treatment of dravet syndrome. Orphan Drugs Research and Reviews 2014:29. <https://doi.org/10.2147/odrr.s47619>
44. Zographos G., Russ-Hall S., & Scheffer I.. Does long-term phenytoin have a place in dravet syndrome?. Annals of Clinical and Translational Neurology 2022;9(12):2036-2040. <https://doi.org/10.1002/acn3.51684>
45. Korff C., Laux L., Kelley K., Goldstein J., Koh S., & Nordli D.. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. Journal of Child Neurology 2007;22(2):185-194. <https://doi.org/10.1177/0883073807300294>
46. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. Epilepsia 2022; 63:1761.
47. Verbeek NE, van der Maas NA, Sonsma AC, et al. Effect of vaccinations on seizure risk and disease course in Dravet syndrome. Neurology 2015; 85:596.
48. Zamponi N, Passamonti C, Petrelli C, et al. Vaccination and occurrence of seizures in SCN1A mutation-positive patients: a multicenter Italian study. Pediatr Neurol 2014; 50:228.

49. Hood V, Berg AT, Knupp KG, et al. COVID-19 vaccine in patients with Dravet syndrome: Observations and real-world experiences. *Epilepsia* 2022; 63:1778.
50. McIntosh AM, McMahon J, Dibbens LM, et al. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2010; 9:592
51. Fasano A, Borlot F, Lang AE, Andrade DM. Antecollis and levodopa-responsive parkinsonism are late features of Dravet syndrome. *Neurology* 2014; 82:2250.
52. Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatr Drugs* 2016; 18:197.
53. Villas N, Meskis MA, Goodliffe S. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav* 2017; 74:81.
54. Van Nuland A, Ivanenko A, Meskis MA, et al. Sleep in Dravet syndrome: A parent-driven survey. *Seizure* 2021; 85:102.
55. Gataullina S. and Dulac O.. Is epilepsy the cause of comorbidities in dravet syndrome?. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2017;60(1):8-8. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13613>
56. Lagae L., Brambilla I., Mingorance A., Gibson E., & Battersby A.. Quality of life and comorbidities associated with dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2017;60(1):63-72. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13591>

MİYOKLONİK-ATONİK EPİLEPSİ (DOOSE SENDROMU)

Sedef TERZİOĞLU ÖZTÜRK¹
Cengiz DİLBER²

GİRİŞ

Doose Sendromu, ‘Miyoklonik-Atonik Epilepsi’ olarak da bilinen tipik olarak erken çocukluk döneminde başlayan ve miyoklonik kasılmalar ve atonik nöbetlerle karakterize nadir bir epilepsi şeklidir. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte bazı durumlarda genetik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Doose Sendromu’nun teşhisi, semptomların diğer epilepsi türleri ile örtüşmesi nedeniyle zor olabilir ve teşhis kriterlerini ve tedavi seçeneklerini iyileştirmek için devam eden araştırmalar vardır.¹

Doose Sendromu, yaklaşık 1/10.000 çocukta görülür ve çocukluk çağında başlayan epilepsilerin yaklaşık %1- 2’sini oluşturur. Yaşamın ilk yılında her iki cinsiyette görülme oranı eşit olmakla birlikte ilerleyen yaşlarda erkeklerde daha sık görülmektedir. Doose başlangıç yaşını 7 ay ile 6 yaş arasında başladığını bildirdi. Ancak yapılan çalışmalar ve değerlendirmeler sonrasında %88 hastanın ilk afebril nöbetini 2 yaşından sonra geçirdiği rapor edilmiştir. Buna rağmen çocukların %24’ü ilk nöbetlerini yaşamın ilk yılında yaşamaktadırlar. Seyri değişken şiddette olup, yalnızca bazı hastalarda epileptik ensefalopati olarak ortaya çıkmaktadır.^{2,3}

İlk olarak 1970 yılında Dr. Hermann Doose tarafından bağımsız bir epilepsi sendromu olarak tanımlandı.³ 1989’da Uluslararası Epilepsi Derneği (ILAE), Doose Sendromu’nu kriptojenik veya semptomatik nöbetler kategorisine ayırdı ve daha sonra 2010’da ‘Epileptik Ensefalopati’ olarak yeniden sınıflandırdı. ILAE; Miyoklonik-atonik epilepsiyi, nöbetler başlamadan önce psikomotor gelişiminin normal olması, saptanabilir bir nedeninin olmaması, 7 ay ile 6 yaş arasında çoklu nöbetlerin başlaması, erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık görülmesi ve tekrarlayan status epileptikus dahil olmak üzere çoklu jeneralize nöbet tiplerinin görülmesi olarak tanımlamıştır. Ayrıca başlangıçta elektroensefalogram (EEG) normal iken ardından jeneralize çoklu diken dalga paternlerinin görüldüğünü belirtmiştir.⁴

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Doose Sendromu, tipik olarak erken çocukluk döneminde başlayan miyoklonik kasılmalar ve atonik nöbetlerin bir kombinasyonu ile karakterize edilir. Miyoklonik kasılmalar, vücudun çeşitli bölgelerini etkileyebilen ani, kısa kas kasılmalarıdır. Ayrıca kişinin düşmesine veya başını dü-

¹ Uzm. Dr., Kahramanmaraş Sütçüimam Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji AD., ssedef_88@hotmail.com, ORCID iD:0000-0001-5496-0988

² Prof. Dr., Kahramanmaraş Sütçüimam Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji AD., cengizdlb61@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0691-3591

nöbet tipi olduğunda, daha etkili olduğu bildirilmektedir. Valproik asit ve lamotrijin de sinerjistik etkilerinden dolayı etkili olmaktadır.¹⁹ Bununla birlikte; lamotrijin, karbamazepin, fenitoin ve vigabatrinin miyoklonik nöbetlerin en belirgin nöbet tipi olduğu kişilerde paradoksal kötüleşmeye neden olabileceğinden kullanılmamalıdır.⁷ Levetirasetam ve zonisamid de Doose Sendromu'nda kullanılmakta olup; yakın tarihli prospektif bir çalışma, epilepsi belirtilerinden bağımsız olarak en sık reçete edilen ilk monoterapinin levetirasetam olduğunu göstermiştir.^{20,21} İnsidansı bilinmemekle birlikte ilaçta değişiklik yapılmaya bile nöbetlerde spontan remisyon rapor edilmiştir.²²

Antiepileptik tedavilerden fayda görmeyen dirençli nöbetlerde ketojenik diyet ve Vagus Sinir stimülasyonu (VNS) düşünülmelidir. Ketojenik diyet, bazı hastalarda nöbetleri azaltmada etkili olduğu gösterilen yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı bir diyettir. Ketojenik diyetin hem klinik hem de elektrografik olarak oldukça etkili olduğu bulunmuştur.²³ Ketojenik diyetin optimal kullanımını için 2009 kılavuzunda, Doose Sendromu'nda nöbetlerin kontrol altına alınmasında etkili olduğu belirtilmiştir.²⁴

VNS, bazı epilepsi hastalarında nöbetleri azaltmada etkili olduğu gösterilen vagus sinirini uyaran bir cihazın implante edilmesini içeren cerrahi bir prosedürdür.²⁵

Genel olarak çeşitli tedavi seçenekleri mevcut olsa da, ketojenik diyet umut verici sonuçlar vermiştir ve etkili bir tedavi stratejisi olarak kabul edilebilir.

PROGNOZ

Doose Sendromu'nun prognoz değişkendir. Normal zekâ seviyesinden ağır zekâ geriliğine kadar ilerleyebilir. Nöbetler tamamen kontrol altına alınabildiği gibi dirençli nöbetler de görülebilir. Hastalığın seyrini klinik olarak veya EEG bulgularından tahmin etmek genellikle mümkün değildir. Bununla birlikte, tonik ve miyoklonik nöbetlerden status epileptikusa kadar ilerlemesi ve

kognitif-bilişsel fonksiyonlarda gerileme, olumsuz prognozu yansıtmaktadır.

Literatüre bakıldığında Doose ve ark. yaptığı çalışmada bireylerin sadece %26'sının normal zekâ düzeyine sahip olduğunu bildirmiştir.³ Oguni ve ark. yaptığı çalışmada bireylerin %59'unda normal zekâ düzeyinin olduğu ve yalnızca %20'sinde hafif gelişimsel gecikmenin görüldüğü bildirildi.²⁶ Benzer şekilde Kilaru ve Bergqvistin, değerlendirmelerinde bireylerin %43'ünün gelişimsel olarak normal olduğunu ve %52'sinin hafif gelişimsel gecikme gösterdiğini bildirmiştir.²²

Bugün Doose Sendrom'lu çocukların %80 ile 90'nın normal bilişsel fonksiyonların görüldüğü bilinmektedir. Ancak bu gelişmenin daha erken tanı koyma ve eğitimsel müdahalelerin, antikonvülzanların veya ketojenik diyetin yaygın olarak bulunmasının sonucu olup olmadığı bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol.* 2010 ve 93., 52 : 988. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03744.x.
2. NICKELS, Katherine, et al. Epilepsy with myoclonic-astatic seizures (Doose syndrome): clarification of diagnosis and treatment options through a large retrospective multicenter cohort. *Epilepsia*, 2021, 62.1: 120-127.
3. Doose H, Gerken H, Leonhardt R, et al. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigation, *Neuropadiatrie*, 2 (1970), pp. 59-78. DOI: 10.1055/s-0028-1091841.
4. 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 ve 85., 51: 676-85. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
5. Tang S, Pal DK. Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53: 1303-13.
6. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy, *Epilepsy Res Suppl*, 6 (1992), pp. 163-168.
7. M. Trivisano, N. Specchio, S. Cappelletti, et al., Myoclonic astatic epilepsy: an age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution, *Epilepsy Res.* 97 (1e2) (2011) 133e141.
8. R.H. Caraballo, N. Chamorro, F. Darra, S. Fortini, H. Arroyo Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients *Pediatr. Neurol.*, 48 (5) (2013), pp. 355-362.

9. Hirokazu Oguni. Epilepsy with myoclonic-atic seizures, also known as Doose syndrome: Modification of the diagnostic criteria. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022 Jan;36:37-50. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.11.009. Epub 2021 Dec 1.
10. H. Oguni, K. Hayashi, K. Imai, et al., Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood—nosology based on electrophysiologic and long-term followup study of patients, *Adv. Neurol.* 95 (2005) 157e174.
11. E. Stenger, M. Schaeffer, C. Cancès, et al., Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclonic-astatic epilepsy: a French multicenter retrospective study, *Epilepsy Res.* 131 (2017) 64e69.
12. Oguni H, Fukuyama Y, Tanaka T, et al. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood – clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures, and discussions of the nosology of the syndrome. *Brain Dev* 2001 ve 64., 23: 757–64. DOI: 10.1016/s0387-7604(01)00281-9.
13. H. Oguni, S. Ito, A. Nishikawa, Y. Otani, S. Nagata, Morphometric analysis of spike-wave complexes (SWCs) causing myoclonic seizures in children with idiopathic myoclonic epilepsies - a positive SWC component correlates with myoclonic intensity, *Brain Dev.* 43 (7) (2021) 775e782.
14. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord.* 2015 Jun;17(2):124-33. doi: 10.1684/epd.2015.0737. PMID: 25917466.
15. S. Tang, L. Addis, A. Smith, et al., Phenotypic and genetic spectrum of epilepsy with myoclonic atonic seizures, *Epilepsia* 61 (5) (2020) 995e1007.
16. Tang S, Addis L, Smith A, Topp SD, Pendziwiat M, Mei D, Parker A, Agrawal S, Hughes E, Lascelles K, Williams RE, Fallon P, Robinson R, Cross HJ, Hedderly T, Eltze C, Kerr T, Desurkar A, Hussain N, Kinali M, Bagnasco I, Vassallo G, Whitehouse W, Goyal S, Absoud M; EuroEPINOMICS-RES Consortium; Møller RS, Helbig I, Weber YG, Marini C, Guerrini R, Simpson MA, Pal DK. Phenotypic and genetic spectrum of epilepsy with myoclonic atonic seizures. *Epilepsia*. 2020 May;61(5):995-1007. doi: 10.1111/epi.16508. Epub 2020 May 29. PMID: 32469098.
17. BONANNI, Paolo; PARMEGGIANI, Lucio; GUERRINI, Renzo. Different neurophysiologic patterns of myoclonus characterize Lennox–Gastaut syndrome and myoclonic atonic epilepsy. *Epilepsia*, 2002, 43.6: 609-615.
18. JOSHI C, Nickels K, Demarest S, et al. Results of an international Delphi consensus in epilepsy with myoclonic atonic seizures/Doose syndrome. *Seizure*, 2021, 85: 12-18. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.11.017.
19. Nickels K, Thibert R, Rau S, Demarest S, Wirrell E, Kossoff EH, et al. How to diagnose and treat epilepsy with myoclonic-atic groups (Doose syndrome)? Pediatric Epilepsy Research Consortium research results. *Epilepsy Res.* 2018; 144 : 14-9.
20. Shellhaas RA, Berg AT, Grinspan ZM, Wusthoff CJ, Millichap JJ, Loddenkemper T, et al. Initial treatment for nonsyndromic early-life epilepsy: an unexpected consensus. *Pediatr Neurol.* 2017; 75: 73–9.
21. Appleton RE, Freeman A, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in children: a summary of the partial update of the 2012 NICE epilepsy guideline. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 1073–6.
22. Kilaru S, Bergqvist AGC. Current treatment of myoclonic atonic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsy.* 2007; 48:1703-7.
23. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of classical ketogenic and modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsy.* 2016; 57:51-8.
24. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia* 2009 ve 50:304–17. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x.
25. Buoni S, Mariottini A, Pieri S, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain Dev* 2004 ve 26:158–63. DOI: 10.1016/S0387-7604(03)00120-7.
26. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002 ve 32., 33: 122–32. DOI: 10.1055/s-2002-33675.

OTONOMİK NÖBETLERLE KENDİNİ SINIRLAYAN EPİLEPSİ (SELEAS) (PANAYİOTOPOULOS SENDROMU)

Leman TEKİN ORGUN¹

Bülent KARA²

GİRİŞ VE TANIMLAMA

Otonom nöbetli kendini sınırlayan epilepsi (ONKSE) beyinde herhangi bir yapısal anormalliği olmayan ve nöromotor gelişimi normal olan çocuklarda, çocukluk çağıında başlayarak iyi huylu bir klinik gidiş gösteren, otonomik bulguların ön planda olduğu ve uzun sürebilen nöbetlerle seyreden, sıklıkla oksipital başlangıçlı bir fokal epilepsi sendromudur.^{1,2} Panayiotopoulos sendromu olarak da bilinen ONKSE, önceleri erken başlangıçlı iyi huylu oksipital epilepsi olarak adlandırılmaktaydı. *Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliği'nin* (International League Against Epilepsy) (ILAE)) çocukluk çağıında başlayan epilepsi sendromlarının tanımlanmasının yapıldığı 2022 raporuna göre, dört adet çocukluk çağı başlangıçlı kendini sınırlayan fokal epilepsi sendromu tanımlanmıştır.²

1. Sentrotemporal dikenlerle kendini sınırlayan epilepsi
"Self-limited epilepsy with centrottemporal spikes (SeLECTS)" (eski adıyla rolandik epilepsi)
2. Otonom Nöbetli Kendini Sınırlayan Epilepsi
"Self-Limited Epilepsy with Autonomic Seizure

(SeLEAS)" (eski adı erken başlangıçlı iyi huylu oksipital epilepsi veya Panayiotopoulos sendromu)

3. Çocukluk çağı oksipital görsel epilepsisi
"Childhood Occipital Visual Epilepsy (COVE)" (eski adıyla geç başlangıçlı iyi huylu oksipital epilepsi veya idiyopatik çocukluk çağı oksipital epilepsisi- Gastaut tipi)
4. Işığa duyarlı oksipital lob epilepsisi.
"Photosensitive Occipital Lobe Epilepsy (POLE)" (eski adıyla idiyopatik ışığa duyarlı oksipital lob epilepsisi)

Bu bölümde çocuklarda ikinci en sık görülen iyi huylu fokal epilepsi sendromu olan otonom nöbetli kendini sınırlayan epilepsi (ONKSE) ile ilgili bilgiler sunulacaktır.²

TARİHÇE

Otonom nöbetli kendini sınırlayan epilepsi ilk olarak 1988 yılında Yunan asıllı bir nörolog olan Chrysostomos (Tomis) P. Panayiotopoulos FRCP (1938–2020) tarafından tanımlanmıştır. Panayiotopoulos iktal kusması olup benzer klinik ve elektrografik özellikleri gösteren 24 çocuk hastayı bildirmiş ve bunun çocukluk döneminde

¹ Doç Dr., Kocaeli Üniversitesi Çocuk Nörolojisi BD., lemantekin15@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6533-8358

² Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., bkuskudar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3780-6596

ya da fenitoin kullanılırken son yıllarda levetirasetaminin de monoterapiye başarılı olduğu, ayrıca lamotrigin, topiramid, klobazam ve zonisamidin kullanılabileceği de bildirilmiştir.^{6,27,29} Özellikle nöbetleri sadece geceleri olan hastalarda aksam tek doz klobazam kullanımını da önerilmektedir. Hastaların büyük kısmı (% 80-90) monoterapiye yanıt verir ve genel olarak antiepileptik tedavi 2-3 yılın sonunda kesilir.

Ailelere ONKSE prognozu hakkında detaylı bilgi verilmeli ve nöbet yaşamaları halinde ilk yaklaşım konusunda neler yapacakları hakkında bilgilendirilmeler yapılmalıdır. Status epileptikus gelişme riski nedeniyle bu hastalara nöbet başladıktan sonra benzodiazepin (rektal ya da bukkal) uygulamasında gecikilmemesi önemlidir.^{8,30}

KAYNAKLAR

1. Panayiotopoulos CP. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: a 15-year prospective study. *Ann Neurol.* 1989;26(1):51-6.
2. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, 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(6):1398-442.
3. Panayiotopoulos CP. Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(11):1448-51.
4. Fejerman N. [Atypical evolution of benign partial epilepsy in children]. *Rev Neurol.* 1996;24(135):1415-20.
5. Fejerman N, Caraballo R, Tenenbaum SN. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia.* 2000;41(4):380-90.
6. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(3):236-40.
7. 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 Dev.* 2010;32(1):4-9.
8. Specchio N, Trivisano M, Di Ciommo V, et al. Panayiotopoulos syndrome: a clinical, EEG, and neuropsychological study of 93 consecutive patients. *Epilepsia.* 2010;51(10):2098-107.
9. Caraballo R, Cersosimo R, Fejerman N. Panayiotopoulos syndrome: a prospective study of 192 patients. *Epilepsia.* 2007;48(6):1054-61.
10. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain.* 2008;131(Pt 9):2264-86.
11. Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain.* 2008;131(Pt 9):2287-94.
12. Covanis A, Panayiotopoulos CP. Improving the diagnostic yield in Panayiotopoulos syndrome. *Eur J Neurol.* 2008;15(4):317-9.
13. Ferrie CD, Caraballo R, Covanis A, et al. Autonomic status epilepticus in Panayiotopoulos syndrome and other childhood and adult epilepsies: a consensus view. *Epilepsia.* 2007;48(6):1165-72.
14. Baumgartner C, Koren J, Britto-Arias M, Schmidt S, Pirker S. Epidemiology and pathophysiology of autonomic seizures: a systematic review. *Clin Auton Res.* 2019;29(2):137-50.
15. Sklerov M, Dayan E, Browner N. Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res.* 2019;29(6):555-66.
16. 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.
17. Grosso S, Orrico A, Galli L, Di Bartolo R, Sorrentino V, Balestri P. SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. *Neurology.* 2007;69(6):609-11.
18. Moseley B, Bateman L, Millichap JJ, Wirrell E, Panayiotopoulos CP. Autonomic epileptic seizures, autonomic effects of seizures, and SUDEP. *Epilepsy Behav.* 2013;26(3):375-85.
19. Verrotti A, Sebastiani M, Giordano L, et al. Panayiotopoulos syndrome with convulsive status epilepticus at the onset: a long-term study. *Seizure.* 2014;23(9):728-31.
20. Panayiotopoulos CP. Autonomic seizures and autonomic status epilepticus specific to childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(9):945.
21. Ferrie CD, Beaumanoir A, Guerrini R, et al. Early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia.* 1997;38(3):285-93.
22. Agathonikou A, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP. Fixation-off-sensitive epilepsy with absences and absence status: video-EEG documentation. *Neurology.* 1997;48(1):231-4.
23. Panayiotopoulos CP, Jeavons PM, Harding GF. Occipital spikes during photic stimulation and their relation to visual evoked responses in photosensitive epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1970;29(3):327.
24. Zontek A, Paprocka J. Gastrointestinal and Autonomic Symptoms-How to Improve the Diagnostic Process in Panayiotopoulos Syndrome? *Children (Basel).* 2022;9(6).
25. Koutroumanidis M, Ferrie CD, Valeta T, Sanders S, Michael M, Panayiotopoulos CP. Syncope-like epileptic seizures in Panayiotopoulos syndrome. *Neurology.* 2012;79(5):463-7.

26. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1237-43.
27. 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.
28. Enoki H, Itamura S, Baba S, Okanishi T, Fujimoto A. Case Report: Four Cases of Panayiotopoulos Syndrome Evolving to Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Front Neurol*. 2020;11:591477.
29. Garcia C, Rubio G. Efficacy and safety of levetiracetam in the treatment of Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Res*. 2009;85(2-3):318-20.
30. Graziosi A, Pellegrino N, Di Stefano V, Raucci U, Lucchetti A, Parisi P. Misdiagnosis and pitfalls in Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Behav*. 2019;98(Pt A):124-8.

SENTROTEMPORAL DİKENLİ KENDİNİ SINIRLAYAN EPILEPSİ (SeLECTS)

Ekrem Emre YILMAZ¹

Mutluay ARSLAN²

GİRİŞ

SeLECTS (*Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes*), benign rölandik epilepsi, BECTS (*Benign epilepsy with centrotemporal spikes*) olarak da adlandırılan erken çocukluk döneminde başlayan kendini sınırlayan bir epileptik sendromdur.^{1,2}

Benign rölandik epilepsinin semiyolojik birçok özelliğine 1597 yılında Martinus Rulandus tarafından değinilmiştir.³Fransa'da Gastaut, 1952' de elektroensefalografi (EEG) bulgularını kısmen tanımlamış olsa da, EEG' deki bu değişikliği epilepsi ile ilişkilendirmemiştir.⁴ Nayrac ve Beaussart, EEG özellikleriyle ilgili klinik semptomları tanımlamışlardır.⁵ Fransız bilim insanlarının çoğu tanımlayıcı terim olarak "rölandik diken" terimini kullandığı için bu sendrom "rölandik epilepsi" olarak tanımlanmıştır.⁶

Bu epileptik sendrom, nörolojik-bilişsel açıdan ve görüntüleme yapıldığı takdirde normal olarak izlenen çocuklarda görülebilmektedir. EEG' de, uyku ve uykuya dalma esnasında artış gösteren normal zemin ritmiyle beraber yüksek amplitüdümlü sentrotemporal keskin-yavaş dalga kompleksi izlenmektedir.⁷ Nöbetler genellikle be-

haber durur. Aile öyküsü ve aile bireylerindeki fokal EEG anormallikleri, SeLECTS etiyojisinde altta yatan genetik faktörleri desteklemektedir.^{8,9}

EPİDEMİYOLOJİ

SeLECTS, çocukluk çağı epilepsileri içinde %6-%7 görülme oranıyla en sık görülen SeLFES (*Self limited focal epilepsy syndrome*) tipidir.^{10,11} 16 yaş altı çocuklarda insidansı 100 000' de 6,1' dir.^{12,13} En sık görülme yaşı 7 yaş olmakla beraber genellikle 4-10 yaş aralığında izlenmektedir.¹⁴ Her iki cinsiyette yaklaşık eşit oranda görülmektedir (E/K= 6/4).^{13,15,16} Antenatal, natal ve prenatal öykü genellikle normaldir. Vakaların %5- %15' inin geçmişinde febril konvulziyon yer almaktadır. Nadiren SeLEAS (*Self-limited epilepsy with autonomic seizures*) öyküsü olabilir.¹⁷ Afebril nöbetle gelen 15 yaşından küçük çocukların %15' i SeLECTS tanısı almaktadır.¹⁸ Nöbet başlangıcından önce hastaların gelişimsel-bilişsel durumları, nörolojik muayeneleri ve baş çevreleri normaldir. Daha öncesinde nörolojik sekelli ya da zihinsel yetersiz hastalarda SeLECTS rastlantısal olarak görülebilmekte ancak bu neden olarak görülmektedir. Epilepsi başlangıcından önce dikkat ek-

¹ Arş. Gör. Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., Yan Dal, dr_eemreyilmaz@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0004-9620-9884

² Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., mutluayarslan@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6520-1810

alınarak ortak kararlar oluşturulmalıdır. Eğer hastanın yaşı ergenlik dönemine yakınsa, bir ya da iki adet kısa süreli gece nöbeti öyküsü varsa hastanın izlemi yapılabilir. Ancak, sık ve jeneralize nöbet öyküsü olan hastalarda tek ilaçla nöbetler kontrol altına alınmaya çalışılır. Çok sık nöbet geçiren ve gündüzleri sıklaşan nöbetleri olan hastalarda ise EE-SWAS ve status epileptikus gelişebileceği göz önünde tutulup daha agresif tedavi verilmelidir.⁶²

İLAÇ TERCİHİ

SeLECTS daha çok okul öncesi nörolojik olarak normal çocuklarda görülür. İlaçların temini, kullanım kolaylığı, yan etkileri göz önüne alınarak ilaç seçilmelidir. İlaç tercihinde okskarbazepin (OXC) ve karbamazepin (CBZ) ilk aşamada seçilebilir. ILAE (*International league against epilepsy*) karbamazepin ve valproik asidi (VPA); NICE (*National institute for health and clinical excellence*) ise karbamazepin, lamotrijin (LTG), levitirasetam (LEV), OXC ve VPA'yı ilk ilaç olarak önermektedir.^{63,64} Çin'de yapılan bir çalışmada LEV, VPA ve OXC karşılaştırıldığında, başlangıç tedavisinde OXC seçimi daha uygun bulunmuştur, LEV'in etkinliği bu üç ajan arasında en düşük izlenmiştir.⁶⁵ Parsiyel nöbetler için fenobarbital, fenitoin, CBZ ve VPA kullanılabilir.⁵⁹ Atipik formlarındaysa klobazam, etosüksimid, gabapentin tercih edilebilir.⁶² CBZ, fenobarbital ve LTG nadiren de olsa nöbetleri arttırabilir.²³

PROGNOZ

Nöbetler genellikle ergenlikle beraber son bulurken, bazen 18 yaşa kadar devam edebilir.⁶⁶ Nöbetlerin devam ettiği dönemde davranışsal ve nöropsikiyatrik problemler artabilir ya da kötüleşebilir ve bu durum dil becerisi ve yürütücü fonksiyonlara yansiyabilir.^{67,68} Bu sorunlar yaşla beraber geriler ya da düzelir.⁶⁹ Tedavi başlangıcından önce nöropsikiyatrik gecikme kötü prognoz göstergelerinden kabul edilmiştir.⁷⁰ İncecik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken başlan-

gıç (4 yaşından önce), jeneralize nöbetler ve ilk tedaviden önce çoklu nöbetlerin izlenmesi kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.⁷¹ Nöbetler, anti-nöbet ilaçlara genellikle iyi yanıt verir. Başlangıçta nöbeti kontrol alınmada zorlanılan hastalarda dahi hastalık prognozu iyi seyirlidir.⁷²

KAYNAKLAR

- Loiseau P, Beaussart M. The seizures of benign childhood epilepsy with Rolandic paroxysmal discharges. *Epilepsia*. 1973;14(4): 381-9.
- 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.
- Van Huffelen AC. A Tribute to Martinus Rulandus. A 16th-Century Description of Benign Focal Epilepsy of Childhood, *Arch Neurol*. 1989 Apr;46(4):445-7.
- Gastaut Y: Un e'llément de routant de la s'e'm'e'ologie e'lectroence'phalographique: Les pointes pre'rolandiques sans signification focale. *Rev Neurol* 1952;87: 488-490.
- Nayrac P, Beaussart M: Les pointes-ondes pre'rolandiques: Expression EEG tre's particulie're: Etude e'lectroclinique de 21 cas. *Rev Neurol* 1958;99: 201-206.
- Gregory DL, Wong PK: Topographical analysis of the centrotemporal discharges in benign rolandic epilepsy of childhood. *Epilepsia* 1984; 25: 705-711.
- Dalla Bernardina B, Sgrò V, Caraballo R, et al. Sleep and benign partial epilepsies of childhood: EEG and evoked potentials study. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;2: 83-96.
- Pal DK, Ferrie C, Addis L, et al. Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe". *Epileptic Disord*. 2016;18(3): 252-88.
- Vears DF, Tsai M- H, Sadleir LG, et al. Clinical genetic studies in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2012;53(2): 319-24.
- Wirrell EC, Grossardt BR, Wong- Kiesel LCL, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011;95(1- 2): 110-8.
- Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Doolley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996;37(1): 19-23.
- Weir E, Gibbs J, Appleton R. Panayiotopoulos syndrome and benign partial epilepsy with centro-temporal spikes: a comparative incidence study. *Seizure*. 2018;57: 66-9.
- Astradsson A, Olafsson E, Ludvigsson P, Bjorgvinsson H, Hauser WA. Rolandic Epilepsy: an incidence study in Iceland. *Epilepsia*. 1998;39(8): 884-6.
- Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*. 1999;40(4): 445-52.

15. Beaussart M. Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia*. 1972;13(6): 795-811.
16. 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.
17. Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N. Panayiotopoulos syndrome: a prospective study of 192 patients. *Epilepsia*. 2007;48(6): 1054-61.
18. 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.
19. Overvliet GM, Aldenkamp AP, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen J. Impaired language performance as a precursor or consequence of Rolandic epilepsy? *J Neurol Sci*. 2011;304(1-2): 71-4.
20. Luders HO, Lesser RP, Dinner DS et al. Benign focal epilepsy in childhood. H Luders, RP Lesser, ed. *Epilepsy, Electroclinical syndromes*. Berlin: Springer-Verlag; 1987: 303-346.
21. Panayiotopoulos CP. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes or Rolandic seizures and related epileptic syndromes, 1 ed. London: John Libbey and Company; 1999: 33-70.
22. Wirrell EC, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM, Camfield CS. Benign Rolandic epilepsy: atypical features are very common. *J Child Neurol*. 1995;10(6): 455-8.
23. Parmeggiani I, Seri S, Boanni 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.
24. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(1): 1-29.
25. Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(4): 536-40.
26. Deonna TR, Roulet Perez E, de Tieghe X, Van Bogaert P. The epilepsy aphasia spectrum: from Landau-Kleffner syndrome to Rolandic epilepsy. Chichester, UK: Wiley; 2017.
27. De MP, Tassinari CA. Extreme somatosensory evoked potential (ESEP): an EEG sign forecasting the possible occurrence of seizures in children. *Epilepsia*. 1981;22(5): 569-75.
28. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M, Howell RA, Saling MM, Berkovic SF. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann Neurol*. 1995;38(4): 633-42.
29. Capovilla G, Beccaria F, Bianchi A, Canevini MP, Giordano L, Gobbi G, et al. Ictal EEG patterns in epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain Dev*. 2011;33(4): 301-9.
30. Saint-Martin AD, Carcangiu R, Arzimanoglou A, Massa R, Thomas P, Motte J, et al. Semiology of typical and atypical Rolandic epilepsy: a video-EEG analysis. *Epileptic Disord*. 2001;3(4): 173-82.
31. Otsubo H, Chitoku S, Ochi A, et al. Malignant rolandic-sylvian epilepsy in children: diagnosis, treatment and outcomes. *Neurology* 2001;28;57: 590-6.
32. Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R, Rudolf G, Segmuller C, Kleitz C, Metz-Lutz MN, Hirsch E, Marescaux C. (2001) EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic Rolandic epilepsy. *Neurology* 57: 1071-1079.
33. Nicolai J, van der Linden I, Arends JB, van Mil SG, Weber JW, Vles JS, Aldenkamp AP. (2007) EEG characteristics related to educational impairments in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epilepsia* 48: 2093-2100.
34. Gelisse P, Corda D, Raybaud C, Dravet C, Bureau M, Genton P. Abnormal neuroimaging in patients with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2003;44(3): 372-8.
35. Bray PF, Wisner WC. Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy. *New Engl J Med*, 1964, 271: 926-933.
36. Bray PF, Wisner WC. Hereditary characteristics of familial temporal-central focal epilepsy. *Pediatrics*, 1965;36: 207-221.
37. Verotti A, Matricardi S, Di Giacomo DI, Rapino D, Chiarelli E, Coppola G, Neuropsychological impairment in children with Rolandic epilepsy and in their siblings. *Epilepsy Behav* 2013; 28: 108-12.
38. Neubauer BA. The genetics of rolandic epilepsy. *Epileptic Disord* 2000; 2 Suppl 1: S67.
39. Bali B, Kull LL, Strug L, et al. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia* 2007;48: 2266.
40. Neubauer BA, Waldegger S, Heinzinger J, et al. KCNQ2 and KCNQ3 mutation contribute to different idiopathic epilepsy syndromes. *Neurology* 2008; 71: 177.
41. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet*. 2013;45(9):1067-72.
42. 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(9):1061-6.
43. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, et al. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet*. 2013;45(9): 1073-6.
44. Jabbari K, Bobbili DR, Lal D, et al. Rare gene deletions in genetic generalized and Rolandic epilepsies. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202022.
45. Aicardi J. (2000) Atypical semiology of Rolandic epilepsy in some related syndromes. *Epileptic disorders* 2(-Suppl 1): S5-S10.
46. Kramer U, Zelnik N, Lerman-Sagie T, Shahar E. (2002) Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: clinical characteristics and identification of patients at risk of multiple seizures. *J Child Neurol* 17: 17-19.
47. Saltik S, Uluduz D, Cokar O, Demirbilek V, Dervent A. (2005) A clinical EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia* 46: 524-533.

48. You SJ, Kim DS, Ko TS. (2006) Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS): early onset of seizures is associated with poorer response to initial treatment. *Epileptic Disord* 8: 285-288.
49. Datta A, Sinclair B. (2007) Benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes: typical and atypical variants. *Pediatr Neurol* 36: 141-145.
50. Verrotti A, Latini G, Trotta D, et al. (2002) Typical and atypical Rolandic epilepsy in childhood: a follow-up study. *Pediatr Neurol* 26: 26-29.
51. Metz-Lutz MN, Filippini M. (2006) Neuropsychological findings in Rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 47(Suppl 2):71-75.
52. Tovia E, Goldberg-Stern H, Ben Zeev B, et al. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2011;52(8):1483-8.
53. Pesántez-Ríos G, Martínez-Bermejo A, Arcas J, Merino-Andreu M, Ugalde-Canitrot A. The atypical developments of rolandic epilepsy are predictable complications. *Rev Neurol* 2015;61(3):106-13.
54. 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.
55. Kanemura H, Sano F, Aoyagi K, Sugita K, AiHara M. Do sequential EEG changes predict atypical features in rolandic epilepsy? *Dev Med Child Neurol* 2012;54(10): 912-7.
56. 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.
57. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(11):724-8.
58. Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, Bosco P, Bernardina BD, Tassinari CA, et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. *Epilepsia*. 1999;40(8): 1092-9.
59. Wheless JW, Clarke DF, Arizamanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion. *Epileptic Disord* 2007;9:353-412.
60. Millichap J.G. Frequency of rolandic spikes in ADHD. *Pediatr Neurol Briefs*. 2003; 17.
61. Parisi P, Paolino M.C., Raucci U., Ferretti A., Villa M.P., Trenite K.N., "Atypical forms" of benign epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS): how to diagnose and guide these children. A practical/scientific approach. *Epilepsy Behav*. 2017; 75: 165-169.
62. Otsubo H, Chitoku S, Ochi A, et al. Malignant rolandic-sylvian epilepsy in children: diagnosis, treatment, and outcomes. *Neurology* 2001; 28;57: 590- 6.
63. 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).
64. 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 <http://www.sign.ac.uk/guideline70> (2014).
65. Wei Gu, Jingjing Chen, Wantong T, et al. Outcome analysis of children with rolandic discharges on EEG: A real-world study, *Seizure*, 2020 Nov;82: 105-108.
66. Bouma PAD, Bovenkerk AC, Westendorp RGJ, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology*.1997;48(2): 430-7.
67. Goldberg-Stern H, Gonen OM, Sadeh M, Kivity S, Shuper A, Inbar D. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*. 2010;19(1): 12-6.
68. Filippini M, Ardu E, Stefanelli S, Boni A, Gobbi G, Benso F. Neuropsychological profile in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS): focusing on executive functions. *Epilepsy Behav*. 2016;54: 71-9.
69. Deonna T. Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase. *Epileptic Disord*. 2000;2(Suppl 1): S59-61.
70. Ross E.E, Stoyell S.M, Kramer M.A, Berg A.T, Chu C.J, The natural history of seizures and neuropsychiatric symptoms in childhood epilepsy with centrotemporal spikes (CECTS), *Epilepsy Behav*. 2020; 103:106437.
71. Incecik F, Altunbasak S, Herguner O.M, Mert G, Sahan D, Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain Dev*. 2015; 37: 66-70.
72. Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics*. 2012;130(3): 501-6.

UYKU İLİŞKİLİ HİPERMOTOR EPİLEPSİ

Alev ELÇİ KARADUMAN¹

Ebru ARHAN²

GİRİŞ

1977’de Pedley ve Guilleminault, altı hastada NREM uykunun erken evrelerinde kollar, bacaklar ve gövdede distonik ve tonik bulgularla karakterize ataklar tanımladılar.¹ Araştırmacılar yalnızca uyku sırasında ortaya çıkan karmaşık motor klinik özellik varlığı ve EEG’de epileptiform anormalliklerinin eşlik etmemesi nedeniyle nadir görülen bir hareket bozukluğu ya da uyku bozukluğu olabileceğini düşündüler. Ancak atakların fenitoin veya karbamazepin tedavisinden sonra kesilmesi bu atakların epileptik olup olmadığıyla ilgili tartışma yarattı. İlk olarak “hipnojenik paroksizmal distoni”, daha sonra “nokturnal paroksizmal distoni” terimi kullanıldı.^{2,3} Daha sonra bazı hastaların EEG’sinde epileptiform deşarjlar izlenmesi ve benzer atakların ilaca dirençli frontal lob epilepsili olgularda görülmesi, bu atakların epileptik nöbet olduğu görüşünü güçlendirdi.⁴ Son olarak, uykuda kısa süreli motor atakları olan üç olguda elektrografik olarak interiktal ve iktal epileptik aktivite gösterildi. Tüm bu gözlemler nedeniyle “nokturnal frontal lob epilepsisi (NFLE)” terimi kullanılmaya baş-

landı. 2014 yılında, bu kliniğin elektrografik ve klinik özelliklerini daha iyi tanımlamak ve doğru teşhis kriterlerini belirlemek amacıyla epilepsi, uyku ve epidemiyoloji alanında bir grup uzmandan oluşan bir Uzlaşma Konferansı düzenlendi. Konferansta yeni bir adlandırmaya ihtiyaç olduğu görüşüne varıldı. Nöbetler hem gündüz hem de gece uyku sırasında görüldüğünden “nokturnal” terimi kullanımının uygun olmayacağı düşünüldü. Ayrıca, uyku ile ilişkili nöbetlerde hiperomotor otomatizmalar ekstrasfrontal alanlardan da kaynaklanabileceğinden frontal teriminin yanıltıcı olabileceği görüşüne varıldı ve NFLE’nin yerini “uyku ilişkili hiperomotor epilepsi (sleep related hypermotor epilepsi (SHE))” terimi aldı.⁵

KLİNİK VE TANI KRİTERLERİ

Uyku ilişkili hiperomotor epilepside nöbetler genellikle kısa sürer (<2 dk), ani başlar ve ani sonlanır. Klinik olarak en sık hiperomotor (karmaşık gövde hareketleri, kol ve bacaklarda tonik, distonik hareketler) karakterdedir, sesler ve mimikler eşlik edebilir. Asimetrik tonik/distonik nöbetler görülebilir, bunlara baş ve göz deviasyonu eşlik edebilir. Nöbetlerden önce ani davranış durak-

¹ Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., petekarhan@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0001-8950-8588

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., alevelci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9261-8227

çalışmada en sık patolojik tanının fokal kortikal displazi tip 2 olduğu bildirilmiştir. Cerrahi sonrası 9-24 aylık takipte hastaların yaklaşık üçte ikisinin nöbetsiz izlendiği; hastaların yarısında antinöbet ilacın kesildiği, %26'sında azaltıldığı belirtilmiştir. Lezyon lokalizasyonu ile cerrahi ve klinik sonuçlar arasında fark gözlenmemiş.¹⁵ Klinik deneyimler sınırlı olsa da ilaca dirençli SHE'li hastalarda epileptik cerrahi düşünülebilir.

Diğer Tedaviler

Vagal sinir stimülasyonu (VNS), dirençli epilepsili olgularda etkili ve güvenli bir tedavidir. Uzun dönemde hastaların yaklaşık yarısında, nöbetleri %50 azalttığı gösterilmiştir.²¹ Bugüne kadar VNS'nin SHE hastalarındaki etkinliği sadece dirençli nöbetler ve tekrarlayan konvülsif status epileptikus atakları ile başvuran bir hastada değerlendirilmiştir. 3,5 yıllık takip sonrasında hastanın nöbet sıklığında %80 azalma olduğu ve herhangi bir atak yaşamadığı bildirilmiştir.²¹

Birçok çalışmada obstrüktif uyku apnesi olan epilepsili olgularda pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi uygulaması ile hastalarda nöbet sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak literatürde CPAP uygulaması yapılan SHE hastalarıyla ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

SONUÇ

Özetle SHE, esas olarak NREM uykuda görülen hipermotor ve asimetrik tonik/distonik nöbetlerle karakterize nadir görülen bir fokal epilepsidir. Nöbetler çok kısa, farkedilemeyecek kadar hafif olabileceği gibi çok şiddetli, karmaşık nöbetler görülebilir; genelde aynı gece birden fazla kez görülür. Öykü ve klinik semiyoloji ile tanı konur. Hem tanı hem ayırıcı tanı için rutin EEG verileri genellikle yeterli olmaz ve video EEG monitörizasyonu gerekebilir. Hastalarında genellikle ilk tercih edilen ilaç gece uykudan önce, düşük dozda uygulanacak karbamazepindir. İlaça dirençli SHE olgularında epilepsi cerrahisi de bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Pedley TA, Guilleminault C. Episodic nocturnal wanderings responsive to anticonvulsant drug therapy. *Annals of Neurology*. 1977 Jul;2(1):30-5. <https://doi.org/10.1002/ana.410020105>
2. Lugaresi E, Cirignotta F. Hypnogenic Paroxysmal Dystonia: Epileptic Seizure or a New Syndrome? *Sleep*. 1981 Sep;4(2):129-38. <https://doi.org/10.1093/sleep/4.2.129>
3. Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1986 Apr 1;49(4):375-80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.4.375>
4. Waterman K, Purves SJ, Kosaka B, Strauss E, Wada JA. An epileptic syndrome caused by mesial frontal lobe seizure foci. *Neurology*. 1987 Apr;37(4):577-577. <https://doi.org/10.1212/WNL.37.4.577>
5. 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 May 10;86(19):1834-42. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002666>
6. Menghi V, Bisulli F, Tinuper P, Nobili L. Sleep-related hypermotor epilepsy: prevalence, impact and management strategies. *NSS*. 2018 Oct;Volume 10:317-26. <https://doi.org/10.2147/NSS.S152624>
7. Vignatelli L, Bisulli F, Giovannini G, Licchetta L, Naldi I, Mostacci B, et al. Prevalence of Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy in the Adult Population of Bologna and Modena, Emilia-Romagna Region, Italy. *Sleep*. 2015 Mar 1;38(3):479-85. <https://doi.org/10.5665/sleep.4514>
8. Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013 Mar;26(3):394-404. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.033>
9. Weinstock A, Giglio P, Kerr SL, Duffner PK, Cohen ME. Hyperkinetic Seizures in Children. *J Child Neurol*. 2003 Aug;18(8):517-24. <https://doi.org/10.1177/08830738030180080801>
10. Provini F. Nocturnal frontal lobe epilepsy: A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 1999 Jun 1;122(6):1017-31. <https://doi.org/10.1093/brain/122.6.1017>
11. Wirrell EC. Epilepsy-related Injuries. *Epilepsia*. 2006 Oct;47(s1):79-86. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00666.x>
12. Thomas RH, King WH, Johnston JA, Smith PEM. Awake seizures after pure sleep-related epilepsy: a systematic review and implications for driving law. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010 Feb 1;81(2):130-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.181438>
13. Tinuper P, Bisulli F. From nocturnal frontal lobe epilepsy to Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: A 35-year diagnostic challenge. *Seizure*. 2017 Jan;44:87-92. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.023>
14. Licchetta L, Bisulli F. Sleep-related hypermotor epilepsy. 2016; doi: 10.1212/WNL.0000000000002666.

15. Losurdo A, Proserpio P, Cardinale F, Gozzo F, Tassi L, Mai R, et al. Drug-resistant focal sleep related epilepsy: Results and predictors of surgical outcome. *Epilepsy Research*. 2014 Jul;108(5):953–62. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.02.016>
16. Manni R, Terzaghi M, Repetto A. The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM parasomnias: Data from a tertiary sleep and epilepsy unit. *Epilepsia*. 2008 Sep;49(9):1581–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01602.x>
17. Yoshimura R, Yanagihara N, Terao T, Minami K, Abe K, Izumi F. Inhibition by carbamazepine of various ion channels-mediated catecholamine secretion in cultured bovine adrenal medullary cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1995 Sep [cited 2023 Dec 30];352(3). <https://doi.org/10.1007/BF00168560>
18. Picard F, Bertrand S, Steinlein OK, Bertrand D. Mutated Nicotinic Receptors Responsible for Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy are More Sensitive to Carbamazepine. *Epilepsia*. 1999 Sep;40(9):1198–209. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00848.x>
19. Raju GP, Sarco DP, Poduri A, Riviello JJ, Bergin AMR, Takeoka M. Oxcarbazepine in Children With Nocturnal Frontal-Lobe Epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2007 Nov;37(5):345–9. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.06.013>
20. Nobili L, Francione S, Mai R, Cardinale F, Castana L, Tassi L, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain*. 2007 Feb 1;130(2):561–73. <https://doi.org/10.1093/brain/awl322>
21. Carreño M, Garcia-Alvarez D, Maestro I, Fernández S, Donaire A, Boget T, et al. Malignant autosomal dominant frontal lobe epilepsy with repeated episodes of status epilepticus: successful treatment with vagal nerve stimulation. *Epileptic Disorders*. 2010 Jun;12(2):155–8. <https://doi.org/10.1684/epd.2010.0307>

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRSEL OKSİPİTAL EPİLEPSİ (COVE) (GASTAUT SENDROMU)

Ergin ATASOY¹

GİRİŞ

Daha önceleri geç başlangıçlı benign oksipital lob epilepsi veya idiopatik çocukluk çağı oksipital epilepsi (Gastaut tipi) olarak bilinen hastalık son İLAE sınıflandırmalarında 'Childhood occipital visual epilepsy (COVE) olarak yeniden isimlendirilmiştir.¹

Nörolojik gelişim ve muayeneleri normal, özgeçmiş ve doğumda problemi olmayan ve beyinde yapısal anormalliği olmayan sağlıklı çocuklarda görülür. Nadirdir ve prevalansı tüm epilepsiler içerisinde yaklaşık %0,2-0,9 dur.²⁻³ En sık 8-9 yaşlarda başlasa da 1-19 yaş gibi geniş yaş aralığında görülebilir.⁴ Her iki cinsiyette de eşit olarak saptanır.

KLİNİK

İlk semptom genellikle diüurnal ani başlayan, kısa süreli sık görsel halüsinasyonlar şeklindedir. Vizüel nöbetlerin süresi sıklıkla 3 dakikadan az saniyeler sürer, nadiren 20 dakikaya kadar uzayabilir. Tipik olarak periferik görme alanında çok renkli, horizontal olarak hareket eden küçük daireler görülür. Nöbet süresince büyüyebilir ve

çoğalabilirler. Tedavi edilmediğinde gün içinde çok sık tekrar edebilirler. Diğer sık gözlenen oksipital nöbet iktal körlüktür, tek başına olabileceği gibi diğer vizüel semptomlara eşlik edebilir veya postiktal görülebilir. Yaklaşık 3-5 dakikada sonlanan ani total görme kaybı oluşur. Bu basit halüsinasyonlar dışında %9-10 hastada mikropsi, pallinopsi, metamorfopsi gibi kompleks görsel halüsinasyonlar da görülebilir.⁵⁻⁶

Vizüel nöbetlerler sıklıkla ilk ve tek semptom olsa da farklı görsel olmayan oksipital nöbetler de görülebilir. Sıklıkla basit görsel halüsinasyonları takiben, gözlerde ve başda deviasyon, göz kapağı hızlı açılıp kapanması, oküloklonik nöbetler, nistagmus veya diğer okulomotor hareketler şeklinde karşımıza çıkabilir. Bu nöbetler bazen kompleks fokal nöbetlere, hemi konvulziv veya jeneralize tonik klonik nöbetlere ilerleyebilir (%13).⁶

Görsel nöbet esnasında genellikle bilinç bozulmamaktadır. Nadiren basit nöbetler esnasında, veya oksipital bölgeden diğer bölgelere nöbetin yayılması halinde bilinç bozulabilir.

İktal veya postiktal orbita ağrısı ve/veya baş ağrısı yaklaşık yarıya yakın hastada gözlenir.⁷ Migren benzeri zonklayıcı, şiddetli baş ağrılarında

¹ Uzm. Dr., Sami Ulus Kadın Doğum, Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., ergincim00@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3110-6660

PROGNOZ

COVE başlangıçtan 2-4 yıl içinde reimsyon oranı %50-60 tır.⁶ Hastaların bir kısmında visüel nöbetler devam ederken bir kısım hastalarda jeneralize tonik klonik, atipik absans gibi jeneralize nöbetler görülebilir. Bazı hastalar EE-SWAS tablosuna evrilerek kognitif gerilemeye yol açabilir.

KAYNAKLAR

1. International League Against Epilepsy. Proposed classification: Syndromes in children. Available at: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/proposed-classification-and-definition-of-epilepsy-syndromes/proposed-classification-syndromes-in-children> (Accessed on November 19, 2021).
2. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*. 1999 Apr;40(4):445-52. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00739.x. PMID: 10219270.
3. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2264-86. doi: 10.1093/brain/awn162. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18718967.
4. Verrotti A, Laino D, Rinaldi VE, Suppiej A, Giordano L, Toldo I, Margari L, Parisi P, Rizzo R, Matricardi S, Cusmai R, Grosso S, Gaggero R, Zamponi N, Pavone P, Capovilla G, Rauchenzauner M, Cerminara C, Di Genaro G, Esposito M, Striano P, Savasta S, Coppola G, Siliquini S, Operto F, Belcastro V, Ragona F, Marsiglia GL, Spalice A. Clinical dissection of childhood occipital epilepsy of Gastaut and prognostic implication. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):241-6. doi: 10.1111/ene.12840. Epub 2015 Oct 25. PMID: 26498733.
5. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia*. 2008 Feb;49(2):288-97. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01322.x. Epub 2007 Sep 19. PMID: 17888075.
6. Gastaut H, Zifkin BG. Benign epilepsy of childhood with occipital spike and wave complexes. In: Andermann F, Lugaesi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston, MA: Butterworths; 1987. p. 47-81.
7. 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 Dec;24(12):1536-42. doi: 10.1177/0883073809332395. PMID: 19955346.
8. Wakamoto H, Nagao H, Fukuda M, Watanabe S, Motoki T, Ohmori H, Ishii E. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: report of 12 patients. *Pediatr Neurol*. 2011 Mar;44(3):183-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.10.005. PMID: 21310333.
9. Tsai ML, Lo HY, Chaou WT. Clinical and electroencephalographic findings in early and late onset benign childhood epilepsy with occipital paroxysms. *Brain Dev*. 2001 Oct;23(6):401-5. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00246-7. PMID: 11578851.
10. Verrotti A, Parisi P, Loiacono G, et al. Levetiracetam monotherapy for childhood occipital epilepsy of gastaut. *Acta Neurol Scand* 2009; 120:342.

İDİYOPATİK FOTOSENSİTİF OKSİPİTAL LOB EPİLEPSİ (IFOLE)

Hülya İNCE¹

GİRİŞ

Oksipital lob epilepsileri (OLE), seyrek olarak görülmektedir. Kendine has semptomları olduğu için tanınması güç olabilmektedir. Oksipital kortekste yer alan epileptik odaklardan kaynaklanmaktadır ve sıklığı % 5- 10 olarak bildirilmektedir.¹

Etiyolojik olarak semptomatik ve idiyopatik gruplara ayrılmaktadır. Genel olarak nörolojik defisit varlığında gelişen ve kortikal malformasyonlar, metabolik bozukluklar başta olmak üzere yapısal ve anatomik patolojilere bağlı gelişen tipi semptomatik OLE olarak adlandırılmaktadır.

Nörolojik bakısında ve nörogörüntülemesinde anormallik saptanamayan hastalarda görülen OLE ise idiyopatik oksipital lob epilepsileri başlığı altında sınıflandırılmaktadır ve genellikle de benign OLE olarak kabul edilmektedir. İdiyopatik OLE genellikle çocukluk çağında başlamaktadır. Buna karşın semptomatik oksipital nöbetler ise hayatın her hangi döneminde başlayabilmektedir.² Literatüre göre, İdiyopatik OLE çocukluk çağı benign parsiyel epilepsileri arasında %20-25 oranında saptanmaktadır.^{1,3}

İdiyopatik oksipital lob epilepsileri klinik özelliklerine göre;

- » Erken yaşlarda başlayan, iyi seyirli çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Panayiotopoulos tipi),
- » Geç yaşlarda başlayan, çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tipi)
- » İdiyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi (IFOLE) olarak üç gruba ayrılmıştır.⁴

OLE'de en sık vizüel ve okülomotor iktal semptomlar görülmektedir.

Aura ve/veya halüsinasyon şeklinde basit görsel ataklar, nöbet anında görmenin tamamen kaybolması, başın veya gözün nöbet anında karşı tarafa dönmesi, istemsiz göz hareketleri, göz kapaklarında kırpıştırma veya seyirme, bulanık görme ve çift görme OLE hastalarında bildirilmektedir ancak hiçbirisi hastalığa özgü bir bulgu olarak kabul edilmemektedir. Panayiotopoulos tipi, 1-12 yaşları arasında başlamaktadır ve başlıca nöbet şekli gözlerde tonik deviasyon ve iktal kusma şeklindedir. Gastaut tipi ise tamamen farklı şekilde görülmektedir. Genellikle 3- 16 yaşları arasında başlamaktadır ve başlıca nöbet bulgusu görsel nöbetler şeklindedir.⁵

¹ Uzm. Dr., Özel Medikal Park Samsun Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, drhulyaince@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8923-0413

- » Süre: Fotik uyarı süresinin uzaması refleks nöbetin tetiklenmesini arttırmaktadır. Bununla birlikte, özellikle valproik asit gibi bazı ilaçların alınmasının, fotosensitiviteyi azalttığı saptanmıştır.
- » Renk: Kırmızı renkli ışık uyarının (660-720 nm dalga boyu), mavi ve beyaz renkli ışığa göre nöbete sebep olma riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.⁸
- » Bilişsel işlev ve aksiyon programlama: Genellikle video oyunları sırasında sık görülmektedir. Bu durum, tek başına fotosensitivitenin değil, eş zamanlı olarak bilişsel işlev, duygusal heyecan ve koordineli el hareketinin de nöbet oluşumuna sebep olduğunu göstermektedir. Literatürde yer alan bir çalışmada idiyopatik juvenil epilepsi sendromlarının fotosensitivitenin yanı sıra bilişsel uyarana da duyarlılık gösterdikleri saptanmıştır. Tek başına fotosensitiviteye bakıldığında duyarlılığın, idiyopatik juvenil epilepside %5-6 oranında olduğu bulunmuş; bilişsel uyarana ile idiyopatik juvenil epilepside %24 oranına yükseldiği ve juvenil miyoklonik epilepsilerde %46.7 oranında olduğu saptanmıştır.⁷

Fotoparoksizmal yanıt jeneralize ya da fokal, tüm etiyolojik alt tiplerde izlenebilmektedir. IFOLE'de fotik uyarana ile tetiklenen oksipital nöbetlerin sıklığı ışık uyarandan kaçınarak azaltılabilir, bu hastalarda ilaç kullanılması gerekli olmayabilir. Ancak gerekli durumlarda antiepileptik ilaç tedavisi kullanımı da önerilmektedir.¹¹

SONUÇ

Sonuç olarak IFOLE, fotosensitif refleks epilepsi grubunda yer alan, benign özellikte bir klinik sergilemektedir. Önleyici müdahaleler ailelere açıklanmalı ve ataklar engellenmeye çalışılmalıdır. Sık tekrarlayan nöbetlerde ise uygun antiepileptik tedavi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Adcock JE, Panayiotopoulos CP. Occipital lobe seizures and epilepsies. *J Clin Neurophysiol* 2012; 29: 397-407.
3. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assesment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008; 131: 2264-86.
4. Uludağ İF, Zorlu Y. Oksipital Lob Nöbetleri. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Özel Konular*. 2012; 5(1): 77-83.
5. Di Bonaventura C, Giallonardo AT, Fattouch J, Manfredi M. Symptoms in focal sensory seizures. *Clinical and electroencephalographic features*. *Seizure* 2005; 14:1-9.
6. Beaumanoir A. History of reflex epilepsy. In: Zifkin BJ, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ, editors. *Reflex epilepsies and reflex seizures*. *Advances in Neurology*, volume 75. New York: Lippincott-Raven; 1998. p. 139-57.
7. Baysal L, Bebek N, Baykan B. Photosensitivity and Reflex Epilepsies *Epilepsi* 2014; 20(Ek 1):23-31
8. Panayiotopoulos CP. *Atlas of epilepsies*. Springer 2010. p. 1067124.
9. de Kovel CG, Pinto D, Tauer U, Lorenz S, Muhle H, Leu C, et al. Whole-genome linkage scan for epilepsy-related photosensitivity: a mega-analysis. *Epilepsy Res* 2010;89(2-3):286-94.
10. Striano S, Coppola A, del Gaudio L, Striano P. Reflex seizures and reflex epilepsies: old models for understanding mechanisms of epileptogenesis. *Epilepsy Res* 2012;100(1-2):1-11.
11. Koutroumanidis M, Tsatsou K, Sanders S, Michael M, Tan SV, Agathonikou A, et al. Fixation-off sensitivity in epilepsies other than the idiopathic epilepsies of childhood with occipital paroxysms: a 12-year clinical-video EEG study. *Epileptic Disord* 2009;11(1):20-36.

LENNOX GASTAUT SENDROMU

Neslihan ÇELİKOĞLU¹
Hüseyin PER²

GİRİŞ

Lennox Gastaut sendromu (LGS) birden çok nöbet tipi, EEG’de yaygın yavaş diken-dalga aktivitesi ve uykuda paroksizmal 10-12 Hz’lik hızlı ritmin varlığı ve psikomotor gelişim geriliği ile karakterize, hayat kalitesini bozan çocuk çağının şiddetli epileptik ensefalopatilerindendir.¹⁻⁴ Tonik, atipik absans, tonik veya atonik düşme, jeneralize tonik klonik çoklu nöbet tipi görülmektedir. Başlangıçta tüm nöbet tipleri görülmeyebilir, myoklonik, fokal ve non-konvülsif status daha sonra tabloya eklenebilir.^{1, 5} Lennox Gastaut sendromu çocukluk çağı epilepsilerinin %3-6’sını oluşturur.^{6,7}

Başlangıçta klinik ve EEG bulguları belirgin değildir, bu sebeple tanı koymak zordur. Çoklu anti epileptik ilaç kullanılmasına rağmen, çoğunlukla nöbetler kontrol altına alınamaz. Nöbetlerin kontrol altına alınamaması ve intellektüel yetersizlik LGS seyrini olumsuz etkilemektedir.⁸

TANIM

Lennox Gastaut sendromu (LGS) ilaçlara dirençli nöbetlerle giden, prognozu kötü olan epileptik sendromdur. Düşme atakları gibi karakteristik

nöbet tipinin de içinde bulunduğu çoklu nöbet tipleri, yavaş diken dalga kompleksleri ve hızlı sivri dalgalardan oluşan karakteristik EEG paterni ve psikomotor gerilik LGS triadı olarak kabul edilmektedir.^{2-4, 9-13} Çocukluk çağı epilepsilerinin %3-6’sını oluşturur.^{14, 15}

TARİHÇE

1930-1952 yılları arasında Gibbs ve arkadaşları (1939), Lennox ve Davis (1950) ve Gibbs (1952) EEG’de aritmik yavaş diken dalgalar (2-2,5 s) olan 200 çocuğu incelemişlerdir. 1939 yılında Gibbs petit mal için patognomonik kabul edilen 3 sıklus/saniyelik ritmik diken dalgalardan ayırmak için “Petit mal varyantı” olarak adlandırmıştır.¹⁶ Bu EEG paternine sahip çocuklarda atipik absans ve otonomik fenomenlerle birlikte düşme atakları görülmüştür. Zekâ geriliği epilepsinin erken başlamasına bağlanmıştır. 1952’ de Gibbs ve Gibbs uyku esnasında ortaya çıkan paterni “Uykuda Grand mal nöbet” olarak tanımlamışlardır.¹⁷

1964 yılında Doose akinetik Petit mal olarak adlandırırken, Sorel (1964) ve Dravet (1965) çocukluk döneminde yavaş diken dalgalar olan

¹ Uzm. Dr., Develi Dr. Ekrem Karakaya Devlet Hastanesi, nslhnbgs@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4263-8961

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., huseyinper@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-9904-6479

207 West sendromlu hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların %50'sinin 50 yaşından önce öldüğü, bunların % 46'sını pnömoni nedeniyle olduğu belirtilmektedir.¹³⁷

KAYNAKLAR

- Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure*. 2018;63:17-25.
- Foulon M, Aeby A, Buzatu M, Christiaens F, de Borchgrave V, de Cocq C, et al. Epileptic syndromes: differential treatment in infants, children, and adolescents. *Acta neurologica Belgica*. 2011;111(3):175-82.
- Dulac O. Epileptic Encephalopathy. *Epilepsia*. 2001;42(s3):23-6.
- Shields WD. Catastrophic epilepsy in childhood. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S2-6.
- Al-Banji MH, Zahr DK, Jan MM. Lennox-Gastaut syndrome. Management update. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*. 2015;20(3):207-12.
- Kim A NR. Atlas of Epilepsies. Panayiotopoulos CP, editor 2010. 889-904 p.
- Per H. Malignant Epileptic Syndromes in Infancy. *Erciyes Med J*. 2013;35:189-97.
- Stafstrom CE. Update on the management of Lennox-Gastaut syndrome with a focus on rufinamide. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2009;5:547-51.
- Niedermeyer E. Lennox-Gastaut syndrome. Clinical description and diagnosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2002;497:61-75.
- Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. *Pediatric neurology*. 2012;46(1):24-31.
- Ohtahara S, Ohtsuka Y, Oka E. Epileptic encephalopathies in early infancy. *Indian journal of pediatrics*. 1997;64(5):603-12.
- Korff CM, Nordli DR, Jr. Epilepsy syndromes in infancy. *Pediatric neurology*. 2006;34(4):253-63.
- Nabbout R, Dulac O. Epileptic syndromes in infancy and childhood. *Current opinion in neurology*. 2008;21(2):161-6.
- Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst J-P, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *The Lancet Neurology*. 2009;8(1):82-93.
- Kim A, Nordli DR. Lennox-Gastaut Syndrome. In: Panayiotopoulos CP, editor. *Atlas of Epilepsies*. London: Springer London; 2010. p. 899-904.
- Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics*. 1950;5(4):626-44.
- Roger J, Dravet C, Bureau M. The Lennox-Gastaut syndrome. 56 Supple Pt 2. London: *Cleve Clin J Med*. ; 1989. p. S172-80.
- Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, Tassinari CA, Régis H, Dravet C, et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "petit mal variant") or Lennox syndrome. *Epilepsia*. 1966;7(2):139-79.
- Niedermeyer E. The Lennox-Gastaut syndrome: a severe type of childhood epilepsy. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1969;195(4):263-82.
- 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.
- Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
- Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 5:3-9.
- 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(6):1398-442.
- Ostendorf AP, Ng YT. Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017;13:1131-40.
- Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2018;39(3):403-14.
- 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):395-9.
- Asadi-Pooya AA, Sharifzade M. Lennox-Gastaut syndrome in south Iran: electro-clinical manifestations. *Seizure*. 2012;21(10):760-3.
- Chevrie JJ, Aicardi J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave. A statistical study of 80 cases. *Epilepsia*. 1972;13(2):259-71.
- Doose H, Baier WK. Epilepsy with primarily generalized myoclonic-astatic seizures: a genetically determined disease. *European journal of pediatrics*. 1987;146(6):550-4.
- Guerrini R. Genetic malformations of the cerebral cortex and epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 1:32-7.
- Parrini E, Ferrari AR, Dorn T, Walsh CA, Guerrini R. Bilateral frontoparietal polymicrogyria, Lennox-Gastaut syndrome, and GPR56 gene mutations. *Epilepsia*. 2009;50(6):1344-53.
- Yamatogi Y, Ohtahara S. Age-dependent epileptic encephalopathy: a longitudinal study. *Folia psychiatric et neurologica japonica*. 1981;35(3):321-32.
- Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *Journal of child neurology*. 1991;6(4):355-64.

34. Korff CM, Nordli DR. West Syndrome. In: Panayiotopoulos CP, editor. Atlas of Epilepsies. London: Springer London; 2010. p. 885-9.
35. Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics*. 1980;65(1):81-8.
36. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia*. 1983;24(2):135-58.
37. Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *European journal of paediatric neurology*. 2010;14(1):13-8.
38. 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.
39. Kim HJ, Kim HD, Lee JS, Heo K, Kim DS, Kang HC. Long-term prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome in recent decades. *Epilepsy research*. 2015;110:10-9.
40. Vignoli A, Oggioni G, De Maria G, Peron A, Savini MN, Zambrelli E, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: Long-term clinical follow-up of 38 patients and analysis of their recorded seizures. *Epilepsy & behavior*. 2017;77:73-8.
41. Kumar A, Paliwal VK, Agarwal V, Neyaz Z, Lal H, Goel G. Relationship of Lennox-Gastaut syndrome with perinatal event: A cross-sectional study. *Journal of pediatric neurosciences*. 2015;10(2):98-102.
42. Lund C, Brodtkorb E, Røsby O, Rødningen OK, Selmer KK. Copy number variants in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy research*. 2013;105(1-2):110-7.
43. Lund C, Brodtkorb E, Øye AM, Røsby O, Selmer KK. CHD2 mutations in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2014;33:18-21.
44. Selmer KK, Lund C, Brandal K, Undlien DE, Brodtkorb E. SCN1A mutation screening in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2009;16(3):555-7.
45. Terrone G, Bienvenu T, Germanaud D, Barthez-Carpentier MA, Diebold B, Delanoe C, et al. A case of Lennox-Gastaut syndrome in a patient with FOXG1-related disorder. *Epilepsia*. 2014;55(11):e116-9.
46. von Spiczak S, Helbig KL, Shinde DN, Huether R, Pendziwiat M, Lourenço C, et al. DNMI1 encephalopathy: A new disease of vesicle fission. *Neurology*. 2017;89(4):385-94.
47. Allen AS, Berkovic SE, Cossette P, Delanty N, Dlugos D, Eichler EE, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013;501(7466):217-21.
48. Nieh SE, Sherr EH. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2014;11(4):796-806.
49. Dulac O, Plecko B, Gataullina S, Wolf NI. Occasional seizures, epilepsy, and inborn errors of metabolism. *The Lancet Neurology*. 2014;13(7):727-39.
50. Yu JY, Pearl PL. Metabolic causes of epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:124934-.
51. Arhan E, Öztürk Z, Serdaroğlu A, Aydın K, Hirfanoglu T, Akbaş Y. Neonatal hypoglycemia: A wide range of electroclinical manifestations and seizure outcomes. *European journal of paediatric neurology : EJPEN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2017;21(5):738-44.
52. Barkovich AJ, Ali FA, Rowley HA, Bass N. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1998;19(3):523-8.
53. Per H, Kumandaş S, Çoskun A, Gümüş H, Öztop D. Neurologic Sequelae of Neonatal Hypoglycemia in Kayseri, Turkey. *Journal of child neurology*. 2008;23(12):1406-12.
54. Prasad AN, Rupa CA, Prasad C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency and infantile epilepsy. *Brain & development*. 2011;33(9):758-69.
55. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain & development*. 2009;31(7):545-52.
56. Mikati AG, Abu Gheida I, Shamseddine A, Mikati MA, Karam PE. Epileptic and electroencephalographic manifestations of guanidinoacetate-methyltransferase deficiency. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2013;15(4):407-16.
57. van de Kamp JM, Betsalel OT, Mercimek-Mahmutoglu S, Abulhoul L, Grünwald S, Anselm I, et al. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *Journal of medical genetics*. 2013;50(7):463-72.
58. van Engelen BG, Weemaes CM, Renier WO, Bakkeren JA, Borm GF, Strengers PF. A dysbalanced immune system in cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome. *Scandinavian journal of immunology*. 1995;41(2):209-13.
59. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia*. 1997;38(12):1283-8.
60. Camfield PR, Bahi-Buisson N, Trinka E. Transition issues for children with diffuse cortical malformations, multifocal postnatal lesions, (infectious and traumatic) and Lennox-Gastaut and similar syndromes. *Epilepsia*. 2014;55 Suppl 3:24-8.
61. Howell KB, Tiedemann K, Haeusler G, Mackay MT, Kornberg AJ, Freeman JL, et al. Symptomatic generalized epilepsy after HHV6 posttransplant acute limbic encephalitis in children. *Epilepsia*. 2012;53(7):e122-6.
62. Widdess-Walsh P, Dlugos D, Fahlstrom R, Joshi S, Shellaas R, Boro A, et al. Lennox-Gastaut syndrome of unknown cause: phenotypic characteristics of patients in the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia*. 2013;54(11):1898-904.
63. Ferlazzo E, Nikanorova M, Italiano D, Bureau M, Dravet C, Calarese T, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. *Epilepsy research*. 2010;89(2-3):271-7.

64. Malagon Valdez J, Malagon Valdez J. Síndrome transicional: del síndrome de West al síndrome de Lennox-Gastaut [Transitional syndrome: from West to Lennox-Gastaut syndromes]. *Medicina*. 2018;78 Suppl 2:2-5.
65. You SJ, Kim HD, Kang HC. Factors influencing the evolution of West syndrome to Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatric neurology*. 2009;41(2):111-3.
66. Calvo A, Buompadre MC, Gallo A, Gutiérrez R, Valenzuela GR, Caraballo R. Electroclinical pattern in the transition from West to Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy research*. 2020;167:106446.
67. Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Developmental medicine and child neurology*. 1982;24(3):281-92.
68. Camfield P, Camfield C. Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) generalized epilepsies: a population-based study. *Epilepsia*. 2007;48(6):1128-32.
69. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects. *Brain & development*. 1987;9(4):371-6.
70. Dulac O, N'Guyen T. The Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia*. 1993;34(s7):S7-S17.
71. 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(9):1212-8.
72. Hoffmann-Riem M, Diener W, Benninger C, Rating D, Unnebrink K, Stephani U, et al. Nonconvulsive status epilepticus--a possible cause of mental retardation in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuropediatrics*. 2000;31(4):169-74.
73. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2013(2):Cd003277.
74. Shyu H-Y, Lin J-H, Chen C, Kwan S-Y, Yiu C-H. An atypical case of Lennox-Gastaut syndrome not associated with mental retardation: a nosological issue. *Seizure*. 2011;20(10):820-3.
75. Dunn DW, Besag F, Caplan R, Aldenkamp A, Gobbi G, Sillanpää M. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Anxiety, depression and childhood epilepsy. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2016.
76. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, 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 disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2017;19(3):233-98.
77. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2003;20(6):426-41.
78. Pillay N, Archer JS, Badawy RAB, Flanagan DF, Berkovic SF, Jackson G. Networks underlying paroxysmal fast activity and slow spike and wave in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2013;81(7):665-73.
79. Bourgeois BF, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia*. 2014;55 Suppl 4:4-9.
80. Kerr M, Kluger G, Philip S. Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2011;13 Suppl 1:S15-26.
81. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain & development*. 2011;33(3):213-20.
82. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain & development*. 2002;24(1):13-23.
83. Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 5:49-51.
84. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*. 1995;36(10):1017-24.
85. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Advances in neurology*. 2005;95:71-102.
86. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Developmental medicine and child neurology*. 2010;52(11):988-93.
87. Oguni H, Fukuyama Y, Imaizumi Y, Uehara T. Video-EEG analysis of drop seizures in myoclonic astatic epilepsy of early childhood (Doose syndrome). *Epilepsia*. 1992;33(5):805-13.
88. Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 3:27-32.
89. A. C. Landau Kleffner Syndrome. In: C.P. P, editor. *Atlas of Epilepsies*. London: Springer-Verlag London 2010. p. 905-11.
90. Duran MH, Guimarães CA, Medeiros LL, Guerreiro MM. Landau-Kleffner syndrome: long-term follow-up. *Brain & development*. 2009;31(1):58-63.
91. Foulon M, Aeby A, Buzatu M, Christiaens F, de Borchgrave V, De Cocq C, et al. Epileptic syndromes: differential treatment in infants, children, and adolescents. 2011;111(3):175-82.
92. Korff C, Nordli D. Epilepsy Syndromes in Infancy. *Pediatric neurology*. 2006;34:253-63.
93. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*. 1957;7(8):523-30.
94. Stefanatos G. Changing perspectives on Landau-Kleffner syndrome. *The Clinical neuropsychologist*. 2011;25(6):963-88.
95. 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 7:55-8.

96. 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(10):2023-32.
97. Zhang J, Talley G, Kornegay AL, Edwards JC. Electrical status epilepticus during sleep: a case report and review of the literature. *American journal of electroneurodiagnostic technology*. 2010;50(3):211-8.
98. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2009;50(6):1517-24.
99. Michoulas A, Farrell K. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. *CNS drugs*. 2010;24(5):363-74.
100. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2008;4(6):1001-19.
101. Borrelli S, El Tahry R. Therapeutic approach to Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review. *Acta neurologica Belgica*. 2019;119(3):315-24.
102. Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia*. 1982;23(6):693-720.
103. Mula M, Cavanna AE, Monaco F. Psychopharmacology of topiramate: from epilepsy to bipolar disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2006;2(4):475-88.
104. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1:S86-90.
105. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *The New England journal of medicine*. 1997;337(25):1807-12.
106. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9566):1016-26.
107. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and Tolerability of Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *Drug Safety*. 2012;35(7):519-33.
108. Arzimanoglou A, Ferreira JA, Satlin A, Mendes S, Williams B, Critchley D, et al. Safety and pharmacokinetic profile of rufinamide in pediatric patients aged less than 4 years with Lennox-Gastaut syndrome: An interim analysis from a multicenter, randomized, active-controlled, open-label study. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2016;20(3):393-402.
109. Jaraba S, Santamarina E, Miró J, Toledo M, Molins A, Burcet J, et al. Rufinamide in children and adults in routine clinical practice. *Acta neurologica Scandinavica*. 2017;135(1):122-8.
110. Kluger G, Glauser T, Krauss G, Seeruthun R, Perdomo C, Arroyo S. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2010;122(3):202-8.
111. Pellock JM, Faught E, Leppik IE, Shinnar S, Zupanc ML. Felbamate: consensus of current clinical experience. *Epilepsy research*. 2006;71(2-3):89-101.
112. Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med*. 1993 Jan 7;328(1):29-33. doi: 10.1056/NEJM199301073280105. PMID: 8347179.
113. Dodson WE. Felbamate in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: results of a 12-month open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsia*. 1993;34 Suppl 7:S18-24.
114. Pedük Y, Per H. Dirençli Epilepside Tedavi Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği. 2020;Yenidoğandan Ergenliğe, Gnetikten Nörobiyolojiye Nöbet ve Epilepsi:136-56.
115. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802.
116. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*. 2016;15(3):270-8.
117. 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. *The New England journal of medicine*. 2018;378(20):1888-97.
118. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10125):1085-96.
119. Almaabdi KH, Alshehri RO, Althubiti AA, Alsharif ZH, Mulla SN, Alshaer DS, et al. Intravenous methylprednisolone for intractable childhood epilepsy. *Pediatric neurology*. 2014;50(4):334-6.
120. Geva-Dayana K, Shorer Z, Menascu S, Linder I, Goldberg-Stern H, Heyman E, et al. Immunoglobulin treatment for severe childhood epilepsy. *Pediatric neurology*. 2012;46(6):375-81.
121. van Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM, Gabreels FJ, Meinardi H. Immunoglobulin treatment in epilepsy, a review of the literature. *Epilepsy research*. 1994;19(3):181-90.
122. Caraballo RH, Fortini S, Fresler S, Armeno M, Ariela A, Cresta A, et al. Ketogenic diet in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure*. 2014;23(9):751-5.
123. Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, Pyzik PL, Ye X, Goodman SN. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009;50(2):322-5.
124. Lee YJ, Kang HC, Lee JS, Kim SH, Kim DS, Shim KW, et al. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics*. 2010;125(1):e58-66.

125. Liu SY, An N, Fang X, Singh P, Oommen J, Yin Q, et al. Surgical treatment of patients with Lennox-Gastaut syndrome phenotype. *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:614263.
126. Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Câmara RB, Seda L, Baldauf CM, et al. Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox-Gastaut and Lennox-like syndromes. *Epilepsia*. 2006;47(2):371-4.
127. Kwan SY, Wong T'T, Chang KP, Chi CS, Yang TF, Lee YC, et al. Seizure outcome after corpus callosotomy: the Taiwan experience. *Child's Nervous System*. 2000;16(2):87-92.
128. Orosz I, McCormick D, Zamponi N, Varadkar S, Feucht M, Parain D, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*. 2014;55(10):1576-84.
129. Son BC, Shon YM, Choi JG, Kim J, Ha SW, Kim SH, et al. Clinical Outcome of Patients with Deep Brain Stimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus for Refractory Epilepsy and Location of the Active Contacts. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2016;94(3):187-97.
130. Auvichayapat N, Sinsupan K, Tunkamnerdthai O, Auvichayapat P. Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Childhood Pharmacoresistant Lennox-Gastaut Syndrome: A Pilot Study. *Front Neurol*. 2016;7:66-.
131. Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009;13(6):493-504.
132. Oguni H, Hayashi K, Osawa M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 3:44-7.
133. Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 3:48-51.
134. Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Ohtahara S. Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome. *The Japanese journal of psychiatry and neurology*. 1990;44(2):257-64.
135. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2011;13 Suppl 1:S3-13.
136. Trevathan E. Infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Journal of child neurology*. 2002;17 Suppl 2:2s9-2s22.
137. Sillanpää M, Riikonen R, Saarinen MM, Schmidt D. Long-term mortality of patients with West syndrome. *Epilepsia open*. 2016;1(1-2):61-6.

UYKUDA DİKEN DALGA AKTİVASYONU İLE BİRLİKTE GELİŞİMSEL VE/VEYA EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLER

Pınar ÖZKAN KART¹
Ali CANSU²

GİRİŞ

Gelişimsel ve/veya epileptik ensefalopatiler, hem altta yatan sendrom etiyojisi hem de ilişkili dirençli nöbetler sonucunda gelişen anormal nörogelişimsel problemler ile ilişkili ciddi sendromlardır¹. Uykuda diken ve dalga aktivasyonu ile gelişimsel epileptik ensefalopati (DEE-SWAS) ve uykuda diken ve dalga aktivasyonu ile epileptik ensefalopati (EE-SWAS), uykuda belirgin diken ve dalga aktivasyonu ile ilişkili çeşitli bilişsel, dil, davranışsal ve motor fonksiyonlarda gerileme veya mevcut sorunlarda kötüleşme ile karakterize edilen bir dizi klinik durumu ifade eder.² Yavaş uykuda epileptik deşarjlarda ciddi oranda artışla karakterize dramatik elektrografik patern ESES (electrical status epilepticus during slow sleep) olarak tanımlansa da Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE), tam klinik fenotipi tanımlamak için 1989'da yavaş uyku sırasında sürekli diken ve dalgalar (Continuous spikes and waves during slow sleep-CSWS) terimini daha açıklayıcı bir terim haline getirmiştir.³ CSWS/ESES, ILAE sınıflandırma sisteminde 2022 yılında yapılan epilepsi sendromlarında revizyon ile artık

DEE-SWAS ve EE-SWAS olarak adlandırılmaktadır⁴. DEE-SWAS daha önce tanımlanan CSWS ve Atipik benign parsiyel epilepsi (Pseudo-Lennox sendromu) sendromlarının yerini almıştır. Landau-Kleffner sendromu (LKS) ise EE-SWAS'ın spesifik bir alt tipi olup, regresyon esas olarak dili etkiler ve edinilmiş işitsel agnozi ile birlikte dir.⁵

Kendini sınırlayan sentrotemporal dikenli epilepsi (SeLECTS) ve otonom nöbetlerle kendini sınırlayan epilepsi (SeLEAS) veya diğer yapısal fokal epilepsiler gibi spesifik fokal epilepsi sendromları, geçici olarak veya uzun bir sürede EE-SWAS'a dönüşebilir (Şekil 1).²

1. UYKUDA ELEKTRİKSEL STATUS EPİLEPTİKUS/EE-SWAS

1.1 Giriş

Yavaş dalga uykusu sırasındaki elektriksel status epileptikus (epileptik ensefalopati) hızlı göz hareketlerinin olmadığı (Non-Rapid Eye Movement/NREM) uyku sırasında epileptik deşarjların çarpıcı bir aktivasyonu ile birlikte bilişsel, davranışsal ve motor bozuklukların ortaya çıkmasıyla ka-

¹ Uzm. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Nöroloji BD., drpınar_ozkan@yahoo.com, ORCID iD:0000-0001-5726-737X

² Prof. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Nöroloji BD., acansu2011@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1930-6312

rülür. Aktif fazları sırasında, bu epilepsiler sıklıkla EEG remisyonuna ilişkin tedaviye direnç gösterir ve genellikle genel zeka ve öğrenme güçlüğünde bir gecikmeye eşlik eder.

Epilepsi başlangıcından önceki anormal gelişimin varlığı, atipik absans nöbetlerinin hakim olduğu tekrarlayan küçük nöbetlerin sık sık jeneralize tonik-klonik nöbetlere dönüşen bir semptomatolojiye sahip hastalarda daha şiddetli ABPE seyri mevcuttur. Keskin-yavaş dalgaların süresi, topografisi ve dağılımı, nöbetlerin sayısı ve süresine göre biliş üzerinde daha fazla etkiye sahiptir. Dil gelişimindeki gecikme epilepsi başlangıcından önce ortaya çıkabilir. Nöbetlerin hafifletilmesinden sonra zihinsel engelli çocuklar için okula giden bir grup hastada bildirilmiştir.⁶⁵

Özetle, jeneralize minör nöbetlerle ortaya çıkan ve yavaş uyku sırasında jeneralizasyonla birlikte SeLECTS'den ayırt edilemeyen fokal keskin dalgaları saptanan olgularda ABPE/PLS tanısı mutlaka düşünülmelidir. Yeni nesil DNA dizilemesindeki ilerlemelerle birlikte, bu bozuklukların moleküler genetik mimarisini ilişkilendirmeye yönelik çalışmalar, ABPE/PLS ve SeLECTS'in alta yatan ortak bir genetik etiolojiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, 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. *Epilepsia* 2022; 63:1349.
- Specchio, Nicola, 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* 63.6 (2022): 1398-1442.
- Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*. 2009 Aug;50 Suppl 7:13-7.
- Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63:1333.
- Rubboli, G., Gardella, E., Cantalupo, G., & Tassinari, C. A. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES). *Pathophysiological insights and nosological considerations*. *Epilepsy & Behavior*, 2023; 140, 109105.
- Arıcan, P., Gencpinar, P., Dunder, N. O., & Tekgul, H. Electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES): current perspectives. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 2021; 16(2), 91.
- Patry, G., Lyagoubi, S., & Tassinari, C. A. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children: a clinical and electroencephalographic study of six cases. *Archives of Neurology*, 1971; 24(3), 242-252.
- Tassinari, C. A., Cantalupo, G., Dalla Bernardina, B., Darra, F., Bureau, M., Cirelli, C., ... & Rubboli, G. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau-Kleffner syndrome. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2012; 255-275.
- Engel Jr, 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(6), 796-803.
- 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.
- Guzzetta, F., Battaglia, D., Veredice, C., Donvito, V., Pane, M., Lettori, D., ... & Dravet, C. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep. *Epilepsia*, 2005; 46(6), 889-900.
- Tsai M-H, Vears DF, Turner SJ, Smith RL, Berkovic SF, Sadleir LG, et al. Clinical genetic study of the epilepsy-aphasia spectrum. *Epilepsia*. 2013; 54(2): 280-7.
- Lesca G, Möller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szepietowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic Disord*. 2019; 21(S1): 41-7.
- Van Den Munckhof, B., Van Dee, V., Sagi, L., Caraballo, R. H., Veggiotti, P., Liukkonen, E., ... & Jansen, F. E. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: a pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia*, 2015; 56(11), 1738-1746.
- Öztoprak, Ü., Köken, Ö. Y., Aksoy, E., & Yüksel, D. Spike-wave index assessment and electro-clinical correlation in patients with encephalopathy associated with epileptic state during slow sleep (ESES/CSWS): single-center experience. *Epilepsy Research*, 2021; 170, 106549.
- Sánchez Fernández I, Takeoka M, Tas E, Peters JM, Prabhu SP, Stannard KM, Gregas M, Eksioğlu Y, Rotenberg A, Riviello JJ, Kothare SV, Loddenkemper T. Early thalamic lesions in patients with sleep-potentialized epileptiform activity. *Neurology*. 2012 May 29;78(22):1721-7.
- 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.
- Hughes JR. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. *Epilepsy Behav*. 2011;20:247-53.

19. RamachandranNair, Rajesh. "Encephalopathy associated with electrical status epilepticus of sleep (ESES): a practical approach." *The Indian Journal of Pediatrics* 87.12, 2020; 1057-1061.
20. Singhal, N. S., & Sullivan, J. E. Continuous spike-wave during slow wave sleep and related conditions. *International Scholarly Research Notices*, 2014.
21. Sánchez Fernández I, Chapman KE, Peters JM, et al. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. *Epilepsy Res Treat* 2013; 2013:583531.
22. Tassinari, C. A., Rubboli, G., Volpi, L., Meletti, S., d'Orsi, G., Franca, M., ... & Michelucci, R. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clinical Neurophysiology*, 2000; 111, S94-S102.
23. Riney, K., Bogacz, A., Somerville, E., Hirsch, E., Nabhout, R., Scheffer, I. E., ... & Tinuper, P. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022; 63(6), 1443-1474.
24. Gardella, Elena, et al. "EEG features in encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep." *Epileptic Disorders* 21, 2019; S22-S30.
25. Hirsch E, Caraballo R, Bernardina BD, Loddenkemper T, Zuberi SM. Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep: from concepts to terminology. *Epileptic Disord* 2019;21 (suppl 1):5-12.
26. Gencpinar, P., Dundar, N. O., & 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 & Behavior*, 61, 2016; 107-111.
27. Scheltens-de BM. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*. 2009; 50:13-7.
28. van Arnhem, Marleen ML, et al. "Corticosteroids versus clobazam for treatment of children with epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep (RESCUE ESES): a multicentre randomised controlled trial." *The Lancet Neurology* (2023).
29. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Peters JM, Ko-thare SV. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology. *Pediatr Neurol*. 2012 Dec;47(6):390-410.
30. Rapin I, Katzman R. Neurobiology of autism. *Ann Neurol* 1998; 43:7.
31. Sánchez Fernández I, Peters JM, An S, et al. Long-term response to high-dose diazepam treatment in continuous spikes and waves during sleep. *Pediatr Neurol* 2013; 49:163.
32. Walker, Matthew C. "Diagnosis and treatment of non-convulsive status epilepticus." *CNS drugs* 15 (2001): 931-939.
33. DeMarco, Pasquale. "Electrical status epilepticus during slow sleep: one case with sensory aphasia." *Clinical Electroencephalography* 19.2 (1988): 111-113.
34. Inutsuka, Miki, et al. "Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders." *Brain and Development* 28.5 (2006): 281-286.
35. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2009 Jun;50(6):1517-24.
36. Larsson PG, Bakke KA, Bjørnæs H, Heminghyt E, Rytter E, Brager-Larsen L, Eriksson AS. 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.
37. Arhan, E., Serdaroglu, A., Aydin, K., Hirfanoglu, T., & Soysal, A. S. Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus: an electroclinical study of 59 patients. *Seizure*, 2015; 26, 86-93.
38. Peltola ME, Liukkonen E, Granström ML, et al. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2011; 52:602.
39. Caraballo R, Pavlidis E, Nikanorova M, Loddenkemper T. Encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep: evolution and prognosis. *Epileptic Disord* 2019;21 (suppl 1):15-21.
40. Sánchez Fernández I, Peters JM, Hadjiloizou S, et al. Clinical staging and electroencephalographic evolution of continuous spikes and waves during sleep *Epilepsia* 53 2012 1185-1195.
41. Seri S, Thai JN, Brazzo D, Pisani F, Cerquiglini A. Neurophysiology of CSWS-associated cognitive dysfunction *Epilepsia* 507, 2009; 33-36.
42. Veggiotti P, Pera MC, Olivotto S, De Giorgis V. How to Manage Electrical Status Epilepticus in Sleep. *J Clin Neurophysiol*. 2016 Feb;33(1):3-9.
43. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. 1957. *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1241, 8 pages following 1241.
44. Smith MC, Hoepfner TJ. Epileptic encephalopathy of late childhood: Landau-Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow-wave sleep. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 462-72.
45. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7: 523-30.
46. Kaga M, Inagaki M, Ohta R. Epidemiological study of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan. *Brain Dev*. 2014 Apr;36(4):284-6.
47. Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N et al. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients. *Seizure* 2014; 23: 98-104.
48. Lesca G, Møller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szeppetowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic Disord*. 2019 Jun 01;21(S1):41-47.
49. Granata T, Cross H, Theodore W, Avanzini G. Immune-mediated epilepsies. *Epilepsia*. 2011 May;52 Suppl 3(Suppl 3):5-11.
50. Hughes JR. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. *Epilepsy Behav*. 2011 Feb;20(2):247-53.

51. Stefanatos G. Changing perspectives on Landau-Kleffner syndrome. *Clin Neuropsychol* 2011; 25: 963 – 88.
52. Landau Kleffner Syndrome. ILAE. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/lks-eeg.html>.
53. Robinson, Richard O., et al. "Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome." *Developmental medicine and child neurology* 43.4 (2001): 243-247.
54. Strehlow V, Heyne HO, Vlaskamp DRM, Marwick KFM, Rudolf G, de Bellescize J, Biskup S, Brilstra EH, Brouwer OF, Callenbach PMC, Hentschel J, Hirsch E, Kind PC, Mignot C, Platzer K, Rump P, Shekel PA, Wyllie DJA, Hardingham GE, van Ravenswaaij-Arts CMA, Lesca G, Lemke JR., GRIN2A study group. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. *Brain*. 2019 Jan 01;142(1):80-92.
55. Cockerell I, Bølling G, Nakken KO. Landau-Kleffner syndrome in Norway: long-term prognosis and experiences with the health services and educational systems. *Epilepsy Behav*. 2011 Jun;21(2):153-9.
56. Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol*. 2005 May;32(5):300-6.
57. Arts WF, Aarsen FK, Scheltens-de Boer M et al. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2009; 50 (suppl 7): 55 – 8.
58. Wilson RB, Eliyan Y, Sankar R, Hussain SA. Amantadine: A new treatment for refractory electrical status epilepticus in sleep. *Epilepsy Behav*. 2018 Jul;84:74-78.
59. Downes M, Greenaway R, Clark M, Helen Cross J, Jolleff N, Harkness W, Kaliakatsos M, Boyd S, White S, Neville BG. Outcome following multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome and related regression. *Epilepsia*. 2015 Nov;56(11):1760-6.
60. Shimada T, Takemiya T, Sugiura H et al. Role of inflammatory mediators in the pathogenesis of epilepsy. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 901902.
61. Doose H. Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin. *Eur J Ped*. 1989; 149 210-215.
62. Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neural*. 1982;24:281-292.
63. Doose, H., and W. K. Baier. "Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation." *European journal of pediatrics* 149.3 (1989): 152-158.
64. Doose, H., Hahn, A., Neubauer, B. A., Pistohl, J., & Stephani, U. (2001). Atypical "benign" partial epilepsy of childhood or pseudo-lennox syndrome. Part II: family study. *Neuropediatrics*, 32(01), 9-13.
65. Hahn, Andreas. "Atypical benign partial epilepsy/pseudo-Lennox syndrome." *Epileptic Disorders* 2.4 (2001): 11-7.
66. Hahn, A., et al. "Atypical "benign" partial epilepsy or pseudo-Lennox syndrome. Part I: symptomatology and long-term prognosis." *Neuropediatrics* 32.01 (2001): 1-8.
67. Doose H, Ernst J P, Castiglione E, Diebold U. Pseudo-Lennox-Syndrom und verwandte Krankheitsbilder - frontale Epilepsien?. Köhler B Aktuelle Neuropädiatrie. Berlin, Heidelberg, New York; Springer 1992: 96-101.

ABSANS EPİLEPSİLER

Özgür DUMAN¹

Mehpare SARI YANARTAŞ²

Sait AÇIK³

ABSANS EPİLEPSİ

Daha önceleri “piknolepsi” daha sonra petit mal nöbetler olarak adlandırılan absans nöbetler¹, aktivitenin aniden durması, yüz ifadesinde değişiklik ve bilinç bozukluğu ile karakterizedir. Absans nöbetler tüm nöbet türlerinin %10’undan daha az görülmektedir. Tespit edilmesi zor olabilir. Absans nöbetler sıklıkla yaşamın ilk dekadında görülmekle birlikte daha sonra sıklığı dramatik bir şekilde düşüş göstermektedir. Kızlarda erkeklerle göre daha sık görülmektedir. Nadir olmakla birlikte yaşamın ilk yılı gibi erken bir dönemde görülebilmekte nörometabolik hastalıklara eşlik edebilmektedir. Absans nöbetler temelde tipik veya atipik olarak sınıflandırılır. Tipik absans nöbetleri genellikle kısadır ve nadiren 30 saniyeden uzun süren absans nöbetler görülebilirken; diğer jeneralize nöbetlerdeki gibi, aura veya postiktal dönem görülmez. Çeşitli derecede bilinç bozukluğu eşlik eder. Bazı çocuklar nöbet sırasında söylenenleri konfü de olsalar hatırlayabiliyorken, bazı hastalar nöbet süresince hiç bir şey hatırlamazlar. Absans nöbetlerin çoğuna motor, davranışsal veya otonomik fenomenler eşlik eder ve sadece bakma ve bilinç değişikliği ile karakterize nöbetler olağan dışıdır. Otomatizmler, hastanın farkında olmadı-

ğı ve zaman zaman hatırlayamadığı yarı amaçlı davranışlar, absans nöbetlerinde çok yaygındır. Preiktal aktiviterin devamında gelebilirler ya da yeni ortaya çıkabilirler. Yüzü veya elleri yıkamak, dudakları yalamak, çiğnemek, yüz buruşturmak, kaşımak veya kıyafetlerle uğraşmak gibi basit davranışlar yeni otomatizmler olma eğilimindeyken kart dağıtmak, bir satranç taşını hareket ettirmek veya bir oyuncacı tutmak gibi karmaşık aktiviter genellikle perseveratiftir. Konuşma, nöbet sırasında meydana gelirse, genellikle perseveratiftir ve bulanık olabilirken tamamen normal de olabilir. Absans nöbet ne kadar uzun sürerse, otomatizmlerin ortaya çıkma olasılığı da o kadar artar. Klonik veya miyoklonik bileşenler yaygındır. Klonik aktivite ayrıca nistagmus, kolların hızlı sarsılması veya titremesi veya baş sallama ile de kendini gösterebilir. Kas tonusundaki değişiklikler gövdenin katılaşmasına veya düşmeye yol açabilir. Otonomik fenomenler bazen absans nöbetler ile birlikte görülebilir ve göz bebeklerinin büyümesi, solukluk, kızarma, terleme, tükürük salgılama ve hatta idrar kaçırmayı içerebilir.²

Absans nöbetlerinin sıklığı günden güne hatta gün içinde bile değişebilir. Nöbetlerin hareketsizlik dönemlerinde ortaya çıkma olasılığı, çocuğun

¹ Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., oduman@akdeniz.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-3313-8052

² Uzm. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., mpiresari2@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7035-6673

³ Arş. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., saitopen@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-1177-8438

absanslı epilepsi hastalarında sık görülür.⁴¹ Atipik absans epilepsi genellikle Lenoux-Gestatut sendromu gibi epileptik ensefalopati sendromlarında görülür. Miyoklonik absans status ise jeneralize kortikal kökenli miyoklonusun eşlik ettiği absans statustur ve genellikle nonprogresif ensefalopatilerde saptanır. Nöbeti durdurmakla sorumlu mekanizmaların yetersizliği sonucu oluşan status epileptikus için T1 ve T2 zamanları bildirilmiştir. T1 zamanı nöbetin anormal olarak uzamasına yol açan mekanizmaların başladığı zaman olarak belirlenmişken, T2 zamanı nöronal hasar, nöronal ölüm ve nöronal bağlantıların değişmesi gibi uzun dönem etkilerin ortaya çıkmaya başlayacağı zaman olarak belirtilmiştir. ASE için T1 zamanı on beş dakika olarak belirlenmişken, T2 için net bir zaman verilememiştir.⁴⁰

ASE genellikle çocukluk çağında görülür, erişkin çağda nadirdir. Birçok epileptik sendromun, idiyopatik jeneralize epilepsinin seyri sırasında görülürken, çeşitli metabolik bozukluklarda ve çeşitli ilaçların özellikle de karbamazepin, okskarbazepin, tiagabine, vigabatrin, gabapentin, pregabalin kullanımına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. On bir erişkin absans status vakasının bildirildiği çalışmada en sık sebep benzodiazepinin hızlı kesimi olduğu bildirilmiş olup bildirilen diğer nedenler arasında psikotrop ilaç kullanımı, hipokalsemi, hiponatremi ve kronik alkolizm gibi metabolik nedenler saptanmıştır.⁴²

ASE'de olan hastalar başlangıçta farkında gibi görünse de uzamış mental durum değişikliği nedeni ile konfüzeldirler. Ritmik göz açıp kapama, klonik atım, otomatizma ve myoklonik fasial jerkler görülebilir. Durumun ciddiyetine göre konuşmada etkilenebilir. Bir anda başlayıp bitebileceği gibi günlerce de sürebilir.

ASE hastalarında nörogörüntüleme genellikle normaldir ve lezyoner bir patoloji tespit edilemez. ASE tanısı için elektroensefalogram (EEG) altın standarttır. Tipik EEG bulguları olarak anterior, jeneralize ve ritmik 3-4Hz diken, çoklu diken ve yavaş dalgalar normal zemin aktivitesi ile izlenmektedir.

Tipik ASE'nin patofizyolojisinde talamokortikal ağda devamlı yüksek ve senkronize anormal osilatuar ritimlerin sonlandırılmaması yatmaktadır. Vigabatrin ve tiagabin ile absans nöbetlerin tetiklenmiş olmasının sebebi olarak artmış GABA B seviyeleri nedeni talamik relay nöronlarının GABA B reseptörleri aracılığı ile artmış olan uyarılmasıdır.^{43,44}

Akut tedavide ilk seçenek lorazepam ve diazepam olmak üzere benzodiazepinlerdir. Tedaviye rağmen devam etmesi halinde valproik asit ile tedaviye devam edilebilir. ASE'nin nöronal ağlarda uzun vadeli hasara veya değişikliğe neden olabileceği T2 zaman dilimi şu anda net bilinmediğinden yakın takip önemlidir. Bununla birlikte, etkili bir şekilde tedavi edilmediği takdirde ASE'nin jeneralize tonik-klonik nöbete dönüşme olasılığı da dikkatle değerlendirilmelidir.⁴¹

KAYNAKLAR

1. Pearl PL. Epilepsy Syndromes in Childhood. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018 Feb;24(1, Child Neurology):186-209.
2. Holmes GL. Generalised seizures, in : Swaiman FK, Ashwal S, Ferrero DM, ed. *Swaiman's Pediatric Neurology* 6th ed. 2017. p.524-30.
3. Widdess-Walsh P, Dlugos D, Fahlstrom R, et al. ; EPGP Investigators. Lennox-Gastaut syndrome of unknown cause: phenotypic characteristics of patients in the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia*. 2013 Nov;54(11):1898-904.
4. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1475-1499.
5. Onat FY, van Luijckelaar G, Nehlig A, Snead OC. The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013 Feb;103(2-3):111-23.
6. Akyuz E, Ozenen C, Pinyazhko OR, Poshvyak OB, Godlevsky LS. Cerebellar contribution to absence epilepsy. *Neurosci Lett*. 2021 Sep 14;761:136110.
7. 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; 50: 15-9.
8. Carmant L, Kramer U, Holmes GL, Mikati MA, Riviello JJ, Helmers SL. Differential diagnosis of staring spells in children: a video-EEG study. *Pediatr Neurol*. 1996 Apr;14(3):199-202.

9. Matricardi S, Verrotti A, Chiarelli F, Cerminara C, Curatolo P. Current advances in childhood absence epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2014 Mar;50(3):205-12.
10. Panayiotopoulos CP. Generalised epileptic seizures, in: Panayiotopoulos CP, ed. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment.* 2nd ed.2010.p.32-63.
11. Panayiotopoulos CP. Typical absence seizures. http://www.ilae.org/visitors/Centre/ctf/typical_absence.html. Last accessed. 2009.
12. Panayiotopoulos CP. Typical absence seizures and related epileptic syndromes: assessment of current state and directions for future research. *Epilepsia.* 2008;49:2131-9.
13. Pina-Garza JE. Paroxysmal Disorders. *Fenichel's Clinical pediatric Neurology, A Signs and Symptoms Approach.* 7th ed. Elsevier Saunders. 2013.p.26-33
14. Sinha S.R, Sullivan L, Sabau D. et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 1: Minimum Technical Requirements for Performing Clinical Electroencephalography. *J Clin Neurophysiol.* 2016; 33: 303-307
15. Duron RM, Media MT, Martinez-Juarez IE, et al. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46(9): 34-47.
16. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalised epilepsies. in: Panayiotopoulos CP, ed. *The epilepsies: seizures, syndromes and management.* Oxford, UK: Bladon Medical Publishing. 2005.p.271-348.
17. Tassinari CA, Michelucci R, Shigematsu H, Seino M. Atonic and falling seizures. in: Engel JJ, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* Philadelphia: Lippincott- Raven Publishers.1997.p.605-16.
18. Van Dijkman SC, de Jager NCB, Rauwé WM, Danhof M. Effect of age-related factors on the pharmacokinetics of lamotrigine and potential implications for dose optimisation in epilepsy patients. *Clin. Pharmacokinet.* 2018;1-15:56.
19. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *New Engl J Med.* 2010; 362(9):790-9.
20. Coppola G, Auricchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an openlabel, randomized, parallel-group study. *Epilepsia.* 2004;45(9):1049-53.
21. Coppola G, Licciardi F, Sciscio N, Russo F, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study. *Brain Dev* 2004;26:26-29
22. Genton p. when antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev.* 2000;22(2):75-80.
23. Singhi p. Childhood Electroclinical Syndromes: a diagnostic and therapeutic algorithm. *Indian J pediatr.* 2014;81(9):888-97.
24. Dulac O. Atypical absences. http://www.ilaeepilepsy.org/visitors/Centre/ctf/atypical_absence.html. Last accessed. 2010
25. Velazquez JL, Huo JZ, Dominguez LG, Leschenko Y, Snead OC, III. Typical versus atypical absence seizures: network mechanisms of the spread of paroxysms. *Epilepsia.* 2007;48:1585-93.
26. Aicardi J, Levy-Gomez A. Lennox-Gastaut sendromu: klinik ve elektroensefalografik özellikler. İçinde: E Niedermeyer, R Degen, editörler. *Lennox-Gastaut sendromu.* New York: Alan R. Riss, 1988; P. 25 - 46.
27. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev.* 2005; 27(3): 178-84.
28. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J, eds. *Aicardi's Epilepsy in Children,* 3rd edn. Philadelphia; Lippincott Williams&Wilkins. 2004;188-209.
29. Bureau M, Genton P, Delgado-Escueta AV, et al. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd. 4th edn. 2005.p. 337-44.
30. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, 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 Jun;63(6):1398-1442.
31. Panayiotopoulos Cp, ferrie Cd, Giannakodimos SE, Robinson Ro. perioral myoclonia with absences: a new syndrome. In: Wolf p. *Epileptic Seizures and Syndromes.* London: John Libbey &Company Ltd publishers. 1994;143-53.
32. Genton p, et al. Epilepsy with myoclonic absences. *CnS drugs.* 2006;20:911-6.
33. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46: 57-66.
34. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia.* 2012; 53(1): 16-24.
35. Yadala S, Nalleballe K. Juvenile Absence Epilepsy. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32644481.
36. Koutroumanidis, M., Aggelakis, K., Panayiotopoulos, C.P. Idiopathic epilepsy with generalized tonic-clonic seizures only versus idiopathic epilepsy with phantom absences and generalized tonic-clonic seizures: one or two syndromes? *Epilepsia.* 2008 Dec;49(12):2050-62. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01702.x.
37. Marini, C., King, M.A., Archer, J.S. et al. Idiopathic generalized epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003;74:192-6.
38. Rudrabhatla, P.K., Er, S., Radhakrishnan, A., Menon, R.N. Unmasking the entity of 'drug-resistant' perioral myoclonia with absences: the twitches, darts and domes! *Epileptic Disord.* 2021 Apr 1;23(2):313-324. doi: 10.1684/epd.2021.1265. PMID: 33851919.
39. d'Orsi, G., Demaio, V., Trivisano, M., Pascarella, M.G., Specchio, L.M. Ictal video-polygraphic features of perioral myoclonia with absences. *Epilepsy Behav.* 2011 Jul;21(3):314-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.03.040.
40. 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):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121.

41. Adams, S.J., Wong, M., Haji, T., Sohail, S., Almubarak, S. Pediatric Absence Status Epilepticus: Prolonged Altered Mental Status in an 8-Year-Old Boy. *Case Rep Neurol Med.* 2016;2016:9238310. doi: 10.1155/2016/9238310. Epub 2016 Nov 16.
42. Thomas, P., Beaumanoir, A., Genton, P., Dolisi, C., Chatel, M. 'de novo' absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurolog.* 1992;42:104-10
43. Albuja, A.C., Khan, G.Q. Absence Seizure. 2022 Oct 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29763042
44. Vorderwülbecke, B.J., Wandschneider, B., Weber, Y., Holtkamp, M. Genetic generalized epilepsies in adults - challenging assumptions and dogmas. *Nat Rev Neurol.* 2022 Feb;18(2):71-83. doi: 10.1038/s41582-021-00583-9. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34837042.

JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ

Serdar PEKUZ¹
Aycan ÜNALP²

GİRİŞ VE TARİHÇE

Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME) çocukluk çağında sık görülen jeneralize epilepsi formlarından biridir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından geç çocukluk, adölesan ve erişkinlik dönemi başlangıçlı idiyopatik jeneralize epilepsi sendromları grubunda sınıflandırılmıştır. Hastalık klinik özellikleri ile birlikte ilk kez 1867 yılında Theodore Herpin tarafından adölesan çağda bir erkek çocuğunda bildirilmiştir.¹ 1899 yılında Rabon az sayıdaki JME'li hasta grubunda tespit ettiği miyoklonik atımları 'impulsion' olarak tanımlamıştır.² İlk tanımlamadan 90 yıl sonra 1957'de Janz ve Christian hastalığın detaylı tanımını yaparak 'impulsif petit mal' terimini kullanmıştır.³ Juvenil Miyoklonik Epilepsi terimi ise ilk kez Lund tarafından 1975 yılında kullanılmıştır.⁴ Hastalık 1957 yılında Janz ve Christian tarafından detaylı ilk tanımlandığı şekli ile ILAE tarafından (Commission for Classification and Terminology of the ILAE) 1985 yılında resmi olarak ilk kez epileptik sendromlar sınıflaması önerilerinde şu şekilde yer almıştır;^{3,5}

'Bu sendrom ergenlik döneminde başlayan ve genellikle üst ekstremitelerde bilateral, tek veya tekrarlayan aritmik, düzensiz miyoklonik sızramalarla karakterizedir. Sızramalardan dolayı hastalar aniden yere düşebilirler; bilinç kaybı olup olmadığı farkedilemez. Hastalık kalıtsal olabilir ve cinsiyet dağılımı eşittir. Sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetler ve daha nadir olarak absans nöbetler görülebilir. Nöbetler genellikle uykudan uyandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve uykusuzlukla tetiklenir. İnteriktal ve iktal elektroensefalografide (EEG) sıklıkla hızlı jeneralize diken ve çoklu diken dalga aktiviteleri ile fotosensitivite izlenir. Uygun ilaç kullanıldığında tedaviye yanıt iyidir.'

larla karakterizedir. Sızramalardan dolayı hastalar aniden yere düşebilirler; bilinç kaybı olup olmadığı farkedilemez. Hastalık kalıtsal olabilir ve cinsiyet dağılımı eşittir. Sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetler ve daha nadir olarak absans nöbetler görülebilir. Nöbetler genellikle uykudan uyandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve uykusuzlukla tetiklenir. İnteriktal ve iktal elektroensefalografide (EEG) sıklıkla hızlı jeneralize diken ve çoklu diken dalga aktiviteleri ile fotosensitivite izlenir. Uygun ilaç kullanıldığında tedaviye yanıt iyidir.'

EPİDEMİYOLOJİ

Juvenil Miyoklonik Epilepsi tüm epilepsilerin yaklaşık %10'nu, idiyopatik jeneralize epilepsilerin ise %25'ini oluşturmaktadır.⁶ Nöbetler çoğunlukla 12-18 yaş aralığında ortaya çıkar.⁷ İlk tanımlandığı dönemlerde hastalıkta kız ve erkek oranının eşit olduğu öne sürülse de geniş vaka serilerinde kızlarda 1,5 ile 2,9 kat daha yüksek insidans bildirilmiştir.^{8,9}

KLİNİK

Hastalığın tipik başlangıç yaşı 10 ile 24 yaş aralığıdır. Kız çocuklarında sıklığının hafif oran-

¹ Uzm. Dr., SBÜ, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD., pekuzserdar@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1686-7536

² SBÜ, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD., aycanunalp67@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3611-5059

nik Epilepsi Çalıştayı'nda değerlendirildi. Çalıştayda birçok klinisyenin bu hastalarda tedavi kesilmesinden çekindiğine vurgu yapıldı. Eğer hastalar en az 5 senedir nöbetsiz, EEG incelemeleri normal ve JTK nöbet tekrarı için düşük riske sahip ise anti-nöbet ilacının kesimi düşünülebilir şeklinde belirtildi.⁶⁶ JME'nin tanı yaşı itibari ile bu 3 kriterin sağlanması sıklıkla erişkinlik döneminde olacağından pediatrik yaş grubunda ilaç kesimi denenmesi güç gözükmemektedir.

Nöbet ilaçlarına direnç, bilişsel ve entelektüel gerileme olması durumunda hastalar mutlaka progresif miyoklonik epilepsiler açısından değerlendirilmelidir.

İdiyopatik jeneralize epilepsilerde ani beklenmedik ölüm (SUDEP – sudden unexpected death in epilepsy) olan hastalar daha önce bildirilmiş olsa da, bu hastalar SUDEP için majör risk grubu olarak değerlendirilmemektedir. Tedaviye uyumun düşük olması, tekrarlayan JTK nöbetler, nörolojik ve bilişsel etkilenme SUDEP için genel risk faktörleri olarak kabul edilir. Bu durumların varlığında JME hastalarında SUDEP riski artmış olarak değerlendirilir.⁶⁷

KAYNAKLAR

- Herpin T. Des accès incomplets d'épilepsie. Paris: J.B. Baillière et Fils; 1867. p. 203–4.
- Rabot L. De la myoclonie épileptique. Thèse. Paris: Georges Carré et C. Naud; 1899.
- Janz, D., Christian, W. Impulsiv — Petit mal. *J. Neurol* 1957; 176,346–386.
- Lund M, Reintoft H, Simonsen N. Eine kontrollierte soziologische und psychologische Untersuchung von patienten mit juveniler myoklonischer epilepsie. *Nervenarzt* 1976;47: 708–12.
- Commission for Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1985. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 26,268—278.
- Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35 Suppl 2:S1.
- Janz, D. Juvenile myoclonic epilepsy; epilepsy with impulsive petit mal. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1989,56;23-33
- Kleveland G, Engelsens BA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical characteristics, treatment and prognosis in a Norwegian population of patients. *Seizure* 1998; 7:31.
- Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Engel P, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 2389–400.
- Iqbal N, Caswell H, Muir R et al. Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: an extended study. *Epilepsia*. 2015;56:1301–8.
- Chawla T, Chaudhry N, Puri V. Cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy (JME) – a tertiary care center study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;24:40–50
- de Araujo Filho GM, Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: psychiatric comorbidity and impact on outcome. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S74–80
- Elmali AD, Auvin S, Bast T, Rubboli G, Koutroumanidis M. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disord*. 2020;22:399–420.
- Mayer, T.A., Schroeder, F., May, T.W., Wolf, P.T., 2006. Perioral reflexmyoclonias: a controlled study in patients with JME and focalepilepsies. *Epilepsia* 47, 1059—1067.
- Janz, D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol. Scand* 1985. 72, 449—459.
- Panayiotopoulos, C.P., Obeid, T., Waheed, G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann. Neurol* 1989. 25,391—397.
- Genton P, Thomas P, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Medina MT, Salas-Puig J. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S8–14.
- Wirrell, E.C., Camfield, C.S., Camfield, P.R., Gordon, K.E., Dooley, J.M. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy. *Neurology* 1996. 47, 912—918.
- Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nomenclature and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-1499. doi:10.1111/epi.17236
- Appleton, R., Beirne, M., Acomb, B., Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9, 108—111.
- Covanis, A., 2010. Jeavons syndrome. In: Panayiotopoulos, C.P.(Ed.), *Atlas of Epilepsies*. Springer, London, pp. 1080—1091.
- Guaraha MS, Filho GM, Lin K, Guilhoto LM, Caboclo LO, Yacubian EM. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure*. 2011;20(1):42-48.
- Wolf, P., 1992. Reading epilepsy. In: Roger, J., Bureau, M., Dravet Ch, Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P. (Eds.), *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. , 2nd ed. J. Libbey, London, pp. 281—298.
- Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, Carstensen B, Farrell K, Connolly MB. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia*. 2009;50:1572–8.
- Koutroumanidis 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;19:233–98.

26. F. G. Woermann, S. L. Free, M. J. Koepp, S. M. Sisodiya, J. S. Duncan, Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI, *Brain*, Volume 122, Issue 11, November 1999, Pages 2101–2108, <https://doi.org/10.1093/brain/122.11.2101>
27. Mory SB, Betting LE, Fernandes PT, et al. Structural abnormalities of the thalamus in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;21(4):407-411. doi:10.1016/j.yebeh.2011.05.018
28. Kabay SC, Gumustas OG, Karaman HO, Ozden H, Erdinc O. A proton magnetic resonance spectroscopic study in juvenile absence epilepsy in early stages. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(3):224-228. doi:10.1016/j.ejpn.2009.06.004
29. Marini C, Scheffer IE, Crossland KM, et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia.* 2004;45:467–78.
30. Santos BPD, Marinho CRM, Marques T, et al. Genetic susceptibility in juvenile myoclonic epilepsy: systematic review of genetic association studies. *PLoS One.* 2017;12:e0179629.
31. Heyne HO, Artomov M, Battke F, et al. Targeted gene sequencing in 6994 individuals with neurodevelopmental disorder with epilepsy. *Genet Med.* 2019;21:2496–503.
32. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet.* 2009;41:160–2
33. de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain.* 2010;133:23–32.
34. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13(4):355-370. doi:10.1007/s11940-011-0131-z
35. Crespel A, Gelisse P, Reed RC, et al. Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28 Suppl 1:S81-S86. doi:10.1016/j.yebeh.2013.01.001
36. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–99.
37. Penry JK, Dean JC, Riel AR Juvenile myoclonic epilepsy: long term response to therapy *Epilepsia* 1989; 30 (suppl 4): 19-23
38. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9566):1016–26.
39. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism *JAMA* 2013; 309: 1696-1703
40. Medicines and Healthcare Products Regulation Agency Medicines related to valproate-risk of abnormal pregnancy outcomes 2015.
41. Isojärvi JJ, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Eng J Med* 1993; 329: 1383-8
42. Specchio LM, Gambardella A, Giallonardo AT, et al. Open label, long-term, pragmatic study on levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;71:32–9.
43. Verrotti A, Cerminara C, Coppola G, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:29–32.
44. Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, Fenichel GM. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2008;17(1):64–8.
45. Kılıç B, Serdaroğlu E, Polat BG, et al. Trends in the choice of antiseizure medications in juvenile myoclonic epilepsy: A retrospective multi-center study from Turkey between 2010 and 2020. *Seizure.* 2022;99:48-53. doi:10.1016/j.seizure.2022.05.005
46. Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:75–9
47. Crespel A, Genton P, Berramdanem, et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 2005;65:762–4.
48. Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav* 2007;10: 547–52.
49. Biton V, Bourgeois BFD. YTC/YTCE Study Investigators: topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1705–8.
50. de Araujo Filho GM, Pascalicchio TF, Lin K, Sousa PS, Yacubian EM. Neuropsychiatric profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate. *Epilepsy Behav* 2006;8:606–9.
51. Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, Hardison H, Melvin JJ, Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*
52. NICE Guideline. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care: pharmacological update of clinical guideline 20. London, Royal College of Physicians (UK): National Clinical Guideline Centre; 2012 www.nice.org.uk/guidance/ng217
53. Obeid T, Panayiotopoulos CP. Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:603–606.
54. Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD003032.
55. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2000;55:1106–1109.)
56. Knott C, Panayiotopoulos CP. Carbamazepine in the treatment of generalised tonic clonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(4):503.

57. Kostov H, Larsson PG, Røste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy? *Acta Neurol Scand Suppl.* 2007;187:55–8.
58. Kossoff EH, Henry BJ, Cervenka MC. Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;26(2):162–164. doi:10.1016/j.yebeh.2012.11.007
59. 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: 240–3.
60. Gomez-Ibañez A, McLachlan RS, Mirsattari SM, Diosy DC, Burneo JG. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;130:69–73. doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.01.011
61. Kitazawa Y, Jin K, Kakisaka Y, Fujikawa M, Tanaka F, Nakasato N. Predictive factors of higher drug load for seizure freedom in idiopathic generalized epilepsy: Comparison between juvenile myoclonic epilepsy and other types. *Epilepsy Res.* 2018;144:20–24. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.04.009
62. Komatsubara T, Kobayashi Y, Hiraiwa A, et al. Recurrence rates and risk factors for seizure recurrence following antiseizure medication withdrawal in adolescent patients with genetic generalized epilepsy. *Epilepsia Open.* 2022;7(2):332–343. doi:10.1002/epi4.12603
63. Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy--a long-term observational study. *Epilepsy Res.* 2014;108(10):1817–1824. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.09.008
64. Martin J Brodie. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy, *Expert Review of Neurotherapeutics* 2016
65. Chowdhury A, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: Support for sodium valproate. *Epilepsy Res.* 2016;119:62–66. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.11.012
66. Kasteleijn-Nolst Trenite 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):S87–90.
67. Genton P, Gelisse P. Premature death in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2001;104:125–9.

TONİK–KLONİK NÖBETLERLE BİRLİKTE OLAN İDİYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ SENDROMU

Ayşe DOĞAN¹
Mustafa ÇALIK²

TONİK-KLONİK NÖBETLERLE BİRLİKTE OLAN İDİYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ SENDROMU

İdiyopatik jeneralize epilepsiler içinde tek başına jeneralize tonik klonik nöbetlerin görüldüğü jeneralize tonik klonik nöbetli epilepsi sendromu yeni bir tanımlamadır. Bu sendrom, sık görülen bir idiyopatik jeneralize epilepsi sendromudur (Tablo 1). Etkilenen bireyler çoğunlukla ikinci veya erken üçüncü on yılda başlayan, değişen sıklıkta görülen jeneralize tonik–klonik nöbetlere sahiptirler. Genellikle nöbetler uykusuzluk nedeniyle tetiklenir ve hastalarda diğer nöbet türleri ile birlikte görülmez. Elektroensefalografi (EEG), 3–5.5 Hz yaygın diken-dalga veya çoklu diken-dalga aktivitesini gösterir. Hastalarda remisyon oranı düşüktür ve ömür boyu tedavi gerekebilir.¹

Epidemiyoloji

Epidemiyolojik veriler sınırlıdır, ancak bir çalışmada tek başına jeneralize tonik klonik nöbetlerin görüldüğü jeneralize tonik klonik nöbetli epilepsi sendromu'nun, tüm ergen başlangıçlı idi-

yopatik jeneralize epilepsilerin üçte birini oluşturduğu gösterilmiştir.²

Klinik Bulgular

Tipik başlangıç yaşı 10-25 yıl arasındadır. Hastaların %80'i ilk tonik-klonik nöbetini ikinci on yılda geçirir, nöbetler ortalama 5-40 yaşlar arasında görülebilir. Nöbet başlangıcı, Juvenil Absans Epilepsi (JAE) veya Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME)' den ortalama olarak yaklaşık 2 yıl sonra gerçekleşir.^{2,3} Cinsiyet farkı belirgin değildir. Doğum öyküsü ve özgeçmiş genellikle normaldir. Febril nöbet geçmişi bulunabilir. Mental gelişim genellikle normaldir; ancak belirli bilişsel alanlarda örneğin, yürütme fonksiyonu, dikkat ve karar verme gibi alanlarda bozukluklar görülebilir. Hastalarda anksiyete ve depresyon oranları da yüksektir.⁴

Hastalığın Seyri

Nöbetler genellikle seyrek olarak görülür, bazen yılda bir veya daha az sıklıkta gerçekleşir. Tedavi ömür boyu gerekebilir. Uykusuzluk, yorgunluk ve alkol hastanın nöbet eşiğini düşürebilir. Nöbetler çoğunlukla antiepileptik ilaçlara yanıt verir.⁵

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, dr.aysecolak@hotmail.com, ORCID iD 0000-0001-9177-5802

² Prof. Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., m.calik80@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6383-3355

KAYNAKLAR

1. 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 ;153:28-33.
2. Vorderwulbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D, et al. Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia* 2017;58:1244-1250.
3. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, Gobbi G. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia* 2006;47:107-110.
4. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Helum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county-A population based study. *Epilepsia* 2015;56:699-70
5. Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H, Janz D. Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann Neurol* 2014;75:298-302.
6. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology* 2017;89:1210-1219.
7. Mostacci B, Bisulli F, Alvisi L, Licchetta L, Baruzzi A, Tinuper P. Ictal characteristics of psychogenic nonepileptic seizures: what we have learned from video/EEG recordings--a literature review. *Epilepsy Behav* 2011;22:144-153.
8. Hovorka J, Nežadal T, Herman E, Nemcova I, Bajacek M. Psychogenic non-epileptic seizures, prospective clinical experience: diagnosis, clinical features, risk factors, psychiatric comorbidity, treatment outcome. *Epileptic Disord* 2007;9:52-58.
9. Shmueli S, Bauer PR, van Zwet EW, van Dijk JG, Thijs RD. Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. *Neurology* 2018;90:1339-1346.
10. 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;63:1398-42.

İŞİTSEL ÖZELLİKLİ EPİLEPSİLER

Bilge ÖZGÖR¹
Gül YÜCEL²

GİRİŞ

İşitsel özellikli epilepsiler (İÖE), yeni ILAE sınıflanmasında değişken yaş başlangıçlı fokal epileptik sendromlar başlığı altında uyku ilişkili hipermotor epilepsi, ailesel değişken odaklı fokal epilepsi ve ailesel mezial temporal lop epilepsilerle birlikte yer almaktadır.¹ (Şekil 1) Ses ile ilişkili epilepsi 19. Yüzyıldan beri bilinmektedir ve Fyodor Dostoyevski gibi önemli tarihi figürlerde işitsel epilepsinin bulunduğu tahmin edilmektedir. Ormerod'un 1883 de kulak hastalıkları ve epilepsi başlıklı makalesi 'bu iki durumun sıklıkla bir arada olduğunu göstermek için uzun bir gözleme gerek yok' cümlesi ile başlar.² İÖE' nin genetik temeli ilk kez 1995'de aynı aile ait 11 bireyde bildirilmiştir.³ Literatürde genellikle işitsel fenomenlerin bulunduğu epileptik aileler olarak bildirilse de zamanla artan sporadik İÖE' lerin ailesel olgularla benzer genetik ve klinik özellikleri gösterdiği anlaşıldı.^{4,5,6} Eski sınıflamada lateral temporal lob epilepsileri arasında bulunan 'Otozomal dominant lateral temporal lob epilepsisi' ve 'İşitsel özellikli olan otozomal dominant parsiyel epilepsi' terimleri ile 'İşitsel Özellikli Epilepsi' başlığı ile daha basit yeni bir isme kavuşmuştu.⁷

ETİYOLOJİ VE GENETİK

Son sınıflamada etiyojoloji genetik, yapısal ve genetik-yapısal olarak belirtilmiştir.¹ Etiyojijisi halen net bilinmemekle birlikte büyük çoğunluğu oluşturan ailesel İÖE serileri nedeni ile genetik nedenler öne çıkmaktadır.³ Birçok farklı gende saptanan etiyojijik mutasyonlar kalıtsal, *de nova* veya somatik gen mutasyonu şeklinde karşımıza çıkmaktadır.¹

Kalachiov ve ark. tarafından 10q24 kromozomda bulunan Lösin bakımından zengin etkisizleşmiş glioma 1 (LGI1)'in beş farklı patojenik mutasyonunda işitsel bulguları olan epilepsilerin etiyojijisinde gösterilmiştir.⁸ İlk olarak malign beyin neoplazmlarında tanımlanmış LGI1 geni 'epitemin' olarak bilinen proteinini üretir. Epitemin proteini, epitemin reseptörü olan ADAM22' ye bağlanarak AMPA reseptörünün inhibisyonu ile nörotransmisyonunda görev alır.^{9,10} Günümüzde LGI1 genin 40'tan fazla mutasyonu gösterilmiş ve bu mutasyonların hepsinin fonksiyon kaybına yol açtığı bilinmektedir. Hem protein kaybı ile AMPA' nın aktivasyonu hem de nöronal migrasyon sırasındaki fonksiyon bozukluğu nedeni ile LGI1'in epileptik nöbetlere neden olduğu düşü-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., bilge.ozr@inonu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6697-7629

² Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., gul.yucel@inonu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5753-9048

çınlama ve şizofreni ayırıcı tanıda yer almaktadır. Kulak kaynaklı çınlamaya göre İÖE çınlama daha baskın bir ses olarak olgularca tanımlanmış. Şizofreni de ise hastalıkla ilişkili başka kompleks semptomlarda eşlik ettiğinde ayırımı yapılabilir.²⁰⁻²²

TEDAVİ VE PROGNOZ

Tedavi, antiepileptik ilaç veya seçilmiş olgulara epilepsi cerrahisi gibi değişebilmektedir. İlk seçenek antiepileptik ilaç tedavi yanıtına göre değişmekle birlikte karbamezepin veya okskarbamezepin olabilir.^{26,27} Çoğunluğunu erişkin hastaların oluşturduğu, kontrollü ve kontrolsüz nöbetleri olan 23 çalışma ve 181 olgulu meta analiz sonuçlarında karbamezepin ilk seçenek olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir. Çoklu ilaç kullanan olguların tedavi rejimlerinde karbamezepin olmadığında nöbet yükünün daha fazla olduğu sonucuna varmışlar.²⁶ İlaça dirençli işitsel epilepsili erişkin ve çocuklardan oluşan 107 olgu incelenmiş ve okskarbamezepin erken kullanımı ile İÖE de tedaviye direnç oluşumunu azaltılabileceği bildirilmiştir.²⁷ Uygun olgulara epilepsi cerrahisi diğer bir tedavi seçeneğidir. Dirençli ve/veya lezyonel epilepsiler epileptik cerrahi için uygun adaylar olabilir.

İÖE genellikle antiepileptik tedaviye iyi yanıt veren fokal epileptik sendromlardır. Ancak prognoz spontan remisyonla dirençli epilepsiye kadar değişebilir. Tedavi sonlandırılan olgularda yeniden tedavi gerektirmeyen nöbetler karşımıza çıkabilir. Yanlış tanı aldıklarında ise tedaviye dirençli bir epilepsi olarak da karşımıza çıkabilirler. Çoğunluğu sporadik olan 123 İÖE ortalama 11 yıl takip edilmiş. Bu çalışmaya göre tam remisyon %34, 1 bildirilmiştir.²⁸ Fenotipik heterojenite remisyon oranının beklenenin altında kalmasına neden olduğu düşünülmüş. Teşhisten itibaren 30 yıllık takipte 5 yıllık remisyon %50 olarak bildirilmiştir.¹ Başlangıç yaşı <10 yaş, farkındalığın korunduğu kompleks işitsel halüsinasyonları olan ve EEG de fokal epileptik anormallik tespit edilenlerde remisyon sağlanamayabilir.^{1,17} Nöbet

yükünün uykuda fazla olması ve okskarbamezepin dışı ilk antiepileptik tedavi uygulanması dirençli epilepsi riskini artırabileceği literatürde bildirilmektedir.²⁶

KAYNAKLAR

1. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nababout R, Scheffer I. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1443-1474.
2. Ormerod JA. On epilepsy, in its relation to ear-disease. *Brain*. 1883;6:20-43.
3. Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR, Mulley JC. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q 13.2. *Nat Genet*. 1995;10(1):117-8.
4. Michelucci R, Pulitano P, Di Bonaventura C, Binelli S, Luisi C, Pasini E, et al. The clinical phenotype of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy related to reelin mutations. *Epilepsy Behav*. 2017;68:103-7.
5. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol*. 2003;60:1546-51.
6. Tessa C, Michelucci R, Nobile C, et al. Structural anomaly of left lateral temporal lobe in epilepsy due to mutated LGI1. *Neurology*. 2007;69:1298-300.
7. Furia A, Licchetta L, Muccioli L, et al. Epilepsy With Auditory Features: From Etiology to Treatment. *Front Neurol*. 2022;12:807939.
8. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet*. 2002;30(3):335-41.
9. Yamagata A, Fukai S. Insights into the mechanisms of epilepsy from structural biology of LGI1-ADAM22. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77:26774.
10. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci*. 2013;33:18161-74.
11. Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*. 2016;87:144956.
12. Arcangelo GD, Miao GG, Chent S, Soares HD, Morgan JI, Curran T.A protein related to extracel-

- lular matrix proteins deleted in the Mouse mutant reeler. *Nature*.1995;374:719–2323.
13. Chang BS, Duzcan F, Kim S, et al. The role of RELN in lissencephaly and neuropsychiatric disease. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*.2007;144:58–63.
 14. Yu NN, Tan MS, Yu JT, Xie AM, Tan L. The role of reelin signaling in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*.2016;53:5692700.
 15. Dazzo E, Fanciulli M, Serioli E, et al. Heterozygous reelin mutations cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Am J Hum Genet*.2015;96:992–1000.
 16. Baulac S, Baldassari S. DEPDC5 Related Epilepsy. (2016 Sep 29-updated 2023 Mar 9). In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. (eds). *GeneReviews* (Internet). University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.gov/books/NBK385626/>
 17. Bisulli F, Rinaldi C, Pippucci T, et al. Epilepsy with auditory features: Contribution of known genes in 112 patients. *Seizure*. 2021;85:115-118.
 18. Kesim YF, Uzun GA, Yucesan E, Tuncer FN, et al. Screening LGI1 in a cohort of 26 lateral temporal lobe epilepsy patients with auditory aura from Turkey detects a novel de novo mutation. *Epilepsy Res*. 2016;120:73-8.
 19. de Leede-Smith S, Barkus E. A comprehensive review of auditory verbal hallucinations: lifetime prevalence, correlates and mechanisms in healthy and clinical individuals. *Front Hum Neurosci*. 2013;(16);7:367.
 20. Coebergh JAF, Lauw RF, Sommer IEC, Blom JD. Musical hallucinations and their relation with epilepsy. *J Neurol*. 2019;266(6):1501-1515.
 21. Serino A, Heydrich L, Kurian M, Spinelli L, Seck M, Blanke O. Auditory verbal hallucinations of epileptic origin. *Epilepsy Behav*.2014;31:181–6.
 22. Michelucci R, Nobile C. (2007- Updated 2019). Autosomal Dominant Epilepsy with Auditory Features. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. (eds). *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993-2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
 23. Currie S, Heathfield KW, Henson RA, Scott DF. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. A survey of 666 patients. *Brain*.1971;94:173–190.
 24. Bisulli F, Tinuper P, Avoni P, et al. Idiopathic partial epilepsy with auditory features (IPEAF): a clinical and genetic study of 53 sporadic cases. *Brain*.2004;127:1343–1352.
 25. Bernardini F, Attademo L, Blackmon K, Devinsky O. Musical hallucinations: a brief review of functional neuroimaging findings. *CNS Spectr*. 2017;22(5):397-403.
 26. Zhang L, Zhu X, Zou X, Chen L. Factors predicting uncontrolled seizures in epilepsy with auditory features. *Seizure*. 2019;65:55-61.
 27. Zhang L, Zhu X, Peng A, et al. Predictors of drug-resistance in epilepsy with auditory features. *Epilepsy Res*. 2020;164:106353.
 28. Bisulli F, Menghi V, Vignatelli L, et al. Epilepsy with auditory features: long-term outcome and predictors of terminal remission. *Epilepsia*. 2018;59:834–43.

DEĞİŞKEN ODAKLI FAMILİYAL FOKAL EPİLEPSİ (ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİN DÖNEME KADAR)

Sibğatullah Ali ORAK¹

Çisil ÇERÇİ KUBUR²

Muzaffer POLAT³

GİRİŞ

Değişken odaklara sahip ailesel fokal epilepsi (FFEVF), fokal epilepsili birden fazla aile üyesi ile karakterize, nöbet odağının aile üyeleri arasında farklılık gösterebilen ancak aynı bireyde sabit kaldığı ailesel epilepsi sendromudur. FFEVF genetik nedenli epilepsi sendromları arasında yer almaktadır.¹ Genetik tanılması ilk olarak 1999 yılında²². Kromozomda haritalanmıştır ve sorumlu gen olan *DEPDC5*, 2013 yılında ekzom dizileme yoluyla tanımlanmıştır.¹⁻³ Bu epilepsi sendromu yaklaşık %70 penetrans ile otozomal dominant kalıtım paterni gösterir. Değişken odaklara sahip bu sendrom, Uluslararası Epilepsiye Karşı Savaş Derneği tarafından da epileptik sendromların sınıflandırılması tanı şemasına dahil edilmiştir.⁴

Nöbetler bebeklikten erişkin döneme kadar başlayabilir ve şiddeti aile üyeleri arasında önemli ölçüde değişebilir ve bazıları komorbid nöro-psikiyatrik belirtiler sergileyebilirler.³ Epileptik nöbetler gündüz, gece veya her ikisinde birden görülebilir ve sıklıkla frontal veya temporal loblardan kaynaklanır, ancak bazen oksipital veya paryetal loblardan da kaynaklanabilir.^{3,5} FFEVF, farklı aile üyelerinde farklı kortikal bölgelerden

(en sık frontal veya temporal) kaynaklanan fokal nöbetlerle karakterize otozomal dominant kalıtmı fokal epilepsi sendromudur.⁶ Sendrom ancak aile öyküsü olan hastalarda tanımlanabilir. Hastanın akrabalarında en az 2 farklı fokal epilepsi sendromunun varlığı ve birden fazla kuşakta benzer klinikte hasta tanımlanması FFEVF'yi düşündürülebilir. Bununla birlikte, tanı ve kalıtım paterninin doğrulanamadığı birçok aile, değişken odaklı ailesel fokal epilepsiyle ilişkili ortak varyantları taşımaktadır.^{1,3}

Bu sendrom daha önce değişken odaklı ailesel parsiyel epilepsi; değişken odaklı otozomal dominant parsiyel epilepsi olarak tanımlanıyordu.^{7,8} Bu sendromda etkilenen aile bireyleri farklı fokal epileptik nöbet türlerine sahip olabilir. Buna karşın, her bir hastanın elektroklinik bulguları hastalık süresi boyunca aynı fokalitede olma eğilimindedir. Nöbet başlangıç yaşı ilk dekattan yetişkinliğe kadar değişmektedir. Nöbetlerin kaynaklandığı beyin odak bölgesine bağlı olarak nöbet tipi görülebilir. Gece nöbetleri sık görülür ve bazı ailelerde (Otozomal Nokturnal Frontal Lob Epilepsisi) ADNFLF'ye benzeyen bir elektroklinik fenotip olabilir.⁸ Aileler içinde farklı beyin bölgelerinden köken alan nöbetlerin varlığı,

¹ Arş. Gör., Manisa Celâl Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., sibgatullah72@hotmail.com, ORCID iD:0000-0002-1955-5431

² Arş. Gör., Manisa Celâl Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., cisilcerci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1822-3777

³ Prof. Dr., Manisa Celâl Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., polatmuzaffer@yahoo.com, ORCID iD:0000-0002-1291-6417

tasyonlarının özellikle fokal kortikal displazi ile ilişkili olan grubu ilaca dirençli nöbetlerle kendini gösterebilir.²⁶ *DEPDC5* mutasyonu ile ilişkili dirençli nöbetler ve fokal kortikal displazisi olan hastalar iyi postoperatif sonuçlarla izlenmiştir.²⁰ SUDEP bazı vakalarda bildirilmiştir. 73 aileden oluşan büyük bir araştırmada, 9 kişide SUDEP meydana gelmiştir: 1 olguda SUDEP kesin kanıtlanmış ve etkilenen 8 akrabada olası SUDEP düşünülmüştür (Vaka grubunun ortalama ölüm yaşı 36,8 idi, yaş grubu: 19 ila 59 sene arasındaydı).²⁵ Epilepside SUDEP çoğunlukla *DEPDC5* patojenik varyant ile ilişkilendirilmiştir.²⁵ Bununla birlikte *DEPDC5*, *NPRL2* veya *NPRL3*'te patojenik varyantları olan hastaları ve fare modellerini içeren bir çalışmada Bacq ve arkadaşları, SUDEP'e katkıda bulunan yapısal veya fonksiyonel kalp hasarına dair hiçbir kanıt saptayamamışlardır.²⁷

KAYNAKLAR

- Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, et al. Mutations in *DEPDC5* cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet.* 2013;45(5):546-551. doi:10.1038/ng.2599
- Xiong L, Labuda M, Li DS, et al. Mapping of a gene determining familial partial epilepsy with variable foci to chromosome 22q11-q12. *Am J Hum Genet.* 1999;65(6):1698-1710. doi:10.1086/302649
- Ishida S, Picard F, Rudolf G, et al. Mutations of *DEPDC5* cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nat Genet.* 2013;45(5):552-555. doi:10.1038/ng.2601
- Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, 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(6):1398-1442. doi:10.1111/epi.17241
- Morales-Corraliza J, Gómez-Garre P, Sanz R, Díaz-Otero F, Gutiérrez-Delgado E, Serratosa JM. Familial partial epilepsy with variable foci: a new family with suggestion of linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia.* 2010;51(9):1910-1914. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02680.x
- Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1443-1474. doi:10.1111/epi.17240
- Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol.* 1998;44(6):890-899. doi:10.1002/ana.410440607
- Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia.* 2004;45(9):1054-1060. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.30502.x
- Xiong L. (2002). Identification, clinical characterization, and molecular genetic studies of familial partial epilepsy with variable foci. PhD thesis. McGill University
- Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator *DEPDC5* cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol.* 2014;75(5):782-787. doi:10.1002/ana.24126
- Klein KM, O'Brien TJ, Praveen K, et al. Familial focal epilepsy with variable foci mapped to chromosome 22q12: expansion of the phenotypic spectrum. *Epilepsia.* 2012;53(8):e151-e155. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03585.x
- Callenbach PM, van den Maagdenberg AM, Hottenga JJ, et al. Familial partial epilepsy with variable foci in a Dutch family: clinical characteristics and confirmation of linkage to chromosome 22q. *Epilepsia.* 2003;44(10):1298-1305. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.62302.x
- Baulac S, Ishida S, Marsan E, et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to *DEPDC5* mutations. *Ann Neurol.* 2015;77(4):675-683. doi:10.1002/ana.24368
- Weckhuysen S, Marsan E, Lambrecq V, et al. Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. *Epilepsia.* 2016;57(6):994-1003. doi:10.1111/epi.13391
- Nascimento FA, Borlot F, Cossette P, Minassian BA, Andrade DM. Two definite cases of sudden unexpected death in epilepsy in a family with a *DEPDC5* mutation. *Neurol Genet.* 2015;1(4):e28. Published 2015 Oct 15. doi:10.1212/NXG.0000000000000028
- 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(4):522-534. doi:10.1002/ana.24596
- Baulac S. mTOR signaling pathway genes in focal epilepsies. *Prog Brain Res.* 2016;226:61-79. doi:10.1016/bs.pbr.2016.04.013
- Marsan E, Ishida S, Schramm A, et al. *Depdc5* knockout rat: A novel model of mTORopathy. *Neurobiol Dis.* 2016;89:180-189. doi:10.1016/j.nbd.2016.02.010
- Ribierre T, Deleuze C, Bacq A, et al. Second-hit mosaic mutation in mTORC1 repressor *DEPDC5* causes focal cortical dysplasia-associated epilepsy. *J Clin Invest.* 2018;128(6):2452-2458. doi:10.1172/JCI99384

20. Scerri T, Riseley JR, Gillies G, et al. Familial cortical dysplasia type IIA caused by a germline mutation in DEPDC5. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(5):575-580. doi:10.1002/acn3.191
21. Cen Z, Guo Y, Lou Y, Jiang B, Wang J, Feng J. De novo mutation in DEPDC5 associated with unilateral pachygyria and intractable epilepsy. *Seizure.* 2017;50:1-3. doi:10.1016/j.seizure.2017.03.014
22. Baldassari S, Licchetta L, Tinuper P, Bisulli F, Pippucci T. GATOR1 complex: the common genetic actor in focal epilepsies. *J Med Genet.* 2016;53(8):503-510. doi:10.1136/jmedgenet-2016-103883
23. 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(3):e60-e63. doi:10.1111/epi.13307
24. Wolking S, Moreau C, McCormack M, et al. Assessing the role of rare genetic variants in drug-resistant, non-lesional focal epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(7):1376-1387. doi:10.1002/acn3.51374
25. Baldassari S, Picard F, Verbeek NE, et al. The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants [published correction appears in *Genet Med.* 2018 Aug 29;:] [published correction appears in *Genet Med.* 2018 Sep 27;:]. *Genet Med.* 2019;21(2):398-408. doi:10.1038/s41436-018-0060-2
26. Sim JC, Scerri T, Fanjul-Fernández M, et al. Familial cortical dysplasia caused by mutation in the mammalian target of rapamycin regulator NPRL3. *Ann Neurol.* 2016;79(1):132-137. doi:10.1002/ana.24502
27. Bacq A, Roussel D, Bonduelle T, et al. Cardiac Investigations in Sudden Unexpected Death in DEPDC5-Related Epilepsy. *Ann Neurol.* 2022;91(1):101-116. doi:10.1002/ana.26256
28. Baulac S, Baldassari S. DEPDC5-Related Epilepsy. 2016 Sep 29 [Updated 2023 Mar 9]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385626/>

AİLEVİ MEZİAL TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ

Pakize CENNETOĞLU¹

Peren PERK YÜCEL²

İhsan KAFADAR³

GİRİŞ

Nöbet, beyindeki nöronların anormal, aşırı ve eş zamanlı olarak uyarılmasına bağlı olarak geçici belirti ve/veya bulguların ortaya çıkmasıdır.¹ Epilepsi ise doğuştan veya edinsel bozukluklardan kaynaklanan merkezi sinir sistemi işlevsizliğinin neden olduğu, tekrarlayan nöbetlerle karakterize, çocukluk çağının en sık görülen kronik nörolojik hastalığıdır.^{2,3}

Nöbetin semiyolojik özelliklerinin doğru tanımlanarak uygun sınıflamanın yapılması ve etiyojisinin belirlenmesi, klinik seyrin öngörülmesi, uygun takip ve tedavi açısından büyük önem taşımaktadır.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE),⁴

epilepsi sınıflamasını nöbet tipine göre;

- Fokal başlangıçlı,
- Generalize başlangıçlı
- Başlangıcı belirlenemeyen olarak üçe ayırmıştır.

Ardından epilepsi tiplerini;

- Fokal,
- Generalize,
- Fokal ve Generalize,
- Bilinmeyen olarak belirlemiş, bu sınıflamanın ardından epilepsi sendromlarını tanımlamıştır.⁴

Fokal epilepsiler, beyinde bir hemisfer içerisinde sınırlı ağlardan kaynaklanan nöbetleri tanımlamak için kullanılır. Temporal lob epilepsisi ise erişkinlerde en sık görülen fokal epilepsi türüdür ve epilepsi tanısı alan hastaların 30-40%'ını oluşturmaktadır. Hastalarda bilincin korunduğu basit fokal nöbetler, bilincin bozulduğu kompleks fokal nöbetler ve sekonder generalize tonik klonik nöbetler görülebilir.⁵

Temporal lob epilepsileri; nöbet semiyolojisi, genetik zemin ve manyetik rezonans görüntüleme bulgularına göre iki ayrı genetik sendrom olarak tanımlanır;^{4,5}

- Mezial temporal lob epilepsisi (MTLE)
- Lateral (neokortikal) temporal lob epilepsisi

Bu bölümde, ailevi mezial temporal lob epilepsisine değinilmiş ve tarihçesi, tanımı, sınıflaması, istenilen tetkikler ve tedaviler anlatılmıştır.

TARİHÇE

Ailevi mezial temporal lob epilepsisinin tanımlanması, temporal lob epilepsisinin betimlenmesi sürecine dayanmaktadır. Etiyojisinin aydınlatılmasında; görüntüleme yöntemlerinin kullanımı

¹ Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, pakize.c@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8963-6870

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, perkperen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0778-056X

³ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, drkafadar@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-89484643

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 Apr;46(4):470-2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x. PMID: 15816939.
2. Yıldız H, Elmas R, Türkiye’de Epilepsili Çocuklara Yönelik Gerçekleştirilen Tezlerin İçerik Analizi Yöntemiyle Değerlendirilmesi, *Aydın Sağlık Dergisi*, 2021, Sayı 1 - Şubat - (15-40).
3. Guberman, A., & Bruni, J. (1999). *Essentials Of Clinical Epilepsy*. Wildwood Avenue: Butterworth Heinemann Medical, 2nd edition, 1-50 p.
4. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1443-1474. doi: 10.1111/epi.17240.5.
5. Allone C, Lo Buono V, Corallo F, et al. Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. *J Neurol Sci*. 2017; 15;381:7-15. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.007.
6. Jackson H, Colman W S, Case of Epilepsy with Tasting Movements and ‘Dreamy State’- Very Small Patch of Softening in the Left Uncinate Gyrus, *Brain*, Volume 21, Issue 4, 1898, Pages 580-590
7. Gibbs Fa, Gibbs El. Psychiatric implications of discharging temporal lobe lesions. *Trans Am Neurol Assoc*. 1948;73(73 Annual Meet.):133-7
8. Falconer Ma, Meyer A, Hill D, Mitchell W, Pond Da. Treatment of temporal-lobe epilepsy by temporal lobectomy; a survey of findings and results. *Lancet*. 1955 Apr 23;268(6869):827-35. doi: 10.1016/s0140-6736(55)90421-9
9. Berkovic SE, McIntosh A, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*. 1996 Aug;40(2):227-35. doi: 10.1002/ana.410400214.
10. Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*. 2010 Nov;133(11):3221-31. doi: 10.1093/brain/awq251.
11. Cvetkovska E, Kuzmanovski I, Babunovska M, Boshkovski B, Cangovska TC, Trencavska GK. Phenotypic spectrum in families with mesial temporal lobe epilepsy probands. *Seizure*. 2018 May;58:13-16. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.001.
12. Burwell RD, Templar VL. Jamais vu all over again. *Nat Neurosci*. 2017 Aug 29;20(9):1194-1196. doi: 10.1038/nn.4625.
13. Harris RV, Oliver KL, Perucca P, et al. Familial Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Clinical Spectrum and Genetic Evidence for a Polygenic Architecture. *Ann Neurol*. 2023 Aug 19. doi: 10.1002/ana.26765.
14. Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology*. 1998 Feb;50(2):554-7. doi: 10.1212/wnl.50.2.554. PMID: 9484399.
15. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001 Jan 23;56(2):166-72. doi: 10.1212/wnl.56.2.166.
16. Shukla G, Prasad AN. Natural history of temporal lobe epilepsy: antecedents and progression. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:195073. doi: 10.1155/2012/195073.
17. Forsgren L. Incidence and prevalence. In: Wallace SJ, Farrell K (eds). *Epilepsy in children*. 2nd edn. London: Arnold, 2004: 21-5.
18. Gibbs SN, Choi J, Khilfeh I, Ahmed KH, Yermilov I, Segal E. The Humanistic and Economic Burden of Pediatric Focal Seizures in the United States. *J Child Neurol*. 2020 Jul;35(8):543-555. doi: 10.1177/0883073820911785. Epub 2020 Jun 15.
19. Sakuma S, Halliday WC, Nomura R, Ochi A, Otsubo H. Increased population of oligodendroglia-like cells in pediatric intractable epilepsy. *Neurosci Lett*. 2014 Apr 30;566:188-93. doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.030.
20. Nickels KC, Wong-Kisiel LC, Moseley BD, Wirrell EC. Temporal lobe epilepsy in children. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:849540. doi: 10.1155/2012/849540.
21. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:630853. doi: 10.1155/2012/630853. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22957234; PMCID: PMC3420432
22. Blair RD. Temporal lobe epilepsy semiology. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:751510. doi: 10.1155/2012/751510.
23. Michelucci R, Dazzo E, Volpi L, et al. Autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy associated with a novel reelin mutation. *Epileptic Disord*. 2020 Aug 1;22(4):443-448. doi: 10.1684/epd.2020.1176.
24. Bisulli F, Rinaldi C, Pippucci T, et al. Epilepsy with auditory features: Contribution of known genes in 112 patients. *Seizure*. 2021 Feb;85:115-118. doi: 10.1016/j.seizure.2020.12.015.
25. Twible C, Abdo R, Zhang Q. Astrocyte Role in Temporal Lobe Epilepsy and Development of Mossy Fiber Sprouting. *Front Cell Neurosci*. 2021 Sep 30;15:725693. doi: 10.3389/fncel.2021.725693.
26. Henning O, Heuser K, Larsen VS, et al. Temporal lobe epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2023 Jan 30;143(2). English, Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.22.0369.
27. Kumar A, Maini K, Arya K, et al. Simple Partial Seizure. [Updated 2022 Sep 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500005/>
28. Chowdhury FA, Silva R, Whatley B, Walker MC. Localisation in focal epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol*. 2021 Dec;21(6):481-491. doi: 10.1136/pract-neurol-2019-002341.
29. Diana Elena Guzmán-Jiménez, Jaime Berumen Campos, Carlos Alberto Venegas-Vega, Mariana Alejandre Sánchez, Ana Luisa Velasco. Familial mesial temporal lobe epilepsy in Mexico: Inheritance pattern and clinical features, *Epilepsy Research*, Volume 167, 2020, 106450, ISSN 0920-1211, <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2020.106450>.

30. Danielson NB, Guo JN, Blumenfeld H. The default mode network and altered consciousness in epilepsy. *Behav Neurol*. 2011;24(1):55-65. doi: 10.3233/BEN-2011-0310.
31. Englot DJ, Blumenfeld H. Consciousness and epilepsy: why are complex-partial seizures complex? *Prog Brain Res*. 2009;177:147-70. doi: 10.1016/S0079-6123(09)17711-7.
32. A.J. Velander, J.M. Parent, NEUROGENESIS | Adult Neurogenesis and Mesial Temporal Lobe Epilepsy, Editor(s): Philip A. Schwartzkroin, Encyclopedia of Basic Epilepsy Research, Academic Press, 2009, Pages 854-859, <https://doi.org/10.1016/B978-012373961-2.00143-0>.
33. Tudor M, Tudor L, Tudor KI. Hans Berger (1873-1941)--povijest elektroencefalografije [Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]. *Acta Med Croatica*. 2005;59(4):307-13.
34. Gibbs FA, Davis H, Lennox WG. The electro-encephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1935;34(6):1133-1148.
35. Javidan M. Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:637430. doi: 10.1155/2012/637430
36. Kaminska A, Eisermann M, Plouin P. Child EEG (and maturation). *Handb Clin Neurol*. 2019;160:125-142. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00008-4.
37. Nayak CS, Bandyopadhyay S. Mesial Temporal Lobe Epilepsy. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554432/>
38. Singh SP. Magnetoencephalography: Basic principles. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Mar;17(Suppl 1):S107-12. doi: 10.4103/0972-2327.128676.
39. Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, et al. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol*. 1991 Jul;30(1):31-6. doi: 10.1002/ana.410300107.
40. Watson C, Jack CR Jr, Cendes F. Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 1997 Dec;54(12):1521-31. doi: 10.1001/archneur.1997.00550240071015.
41. Fuerst D, Shah J, Shah A, Watson C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. *Ann Neurol*. 2003 Mar;53(3):413-6. doi: 10.1002/ana.10509.
42. Conz L, Morita ME, Coan AC, et al. Longitudinal MRI volumetric evaluation in patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Front Neurol*. 2011 Feb 14;2:5. doi: 10.3389/fneur.2011.00005.
43. Kälviäinen R, Salmenperä T, Partanen K, Vainio P, Riekkinen P, Pitkänen A. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1998 May;50(5):1377-82. doi: 10.1212/wnl.50.5.1377.
44. Chentouf A, Dahdouh A, Guipponi M, et al. Familial epilepsy in Algeria: Clinical features and inheritance profiles. *Seizure*. 2015 Sep;31:12-8. doi: 10.1016/j.seizure.2015.06.015.
45. Liu C, Qiao XZ, Wei ZH, Cao M, Wu ZY, Deng YC. Molecular typing of familial temporal lobe epilepsy. *World J Psychiatry*. 2022 Jan 19;12(1):98-107. doi: 10.5498/wjpv.12.i1.98.
46. Hedera P, Blair MA, Andermann E, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy maps to chromosome 4q13.2-q21.3. *Neurology*. 2007 Jun 12;68(24):2107-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000261246.75977.89.
47. Claes L, Audenaert D, Deprez L, et al. Novel locus on chromosome 12q22-q23.3 responsible for familial temporal lobe epilepsy associated with febrile seizures. *J Med Genet*. 2004 Sep;41(9):710-4. doi: 10.1136/jmg.2004.019257.
48. Fanciulli M, Di Bonaventura C, Egeo G, et al. Suggestive linkage of familial mesial temporal lobe epilepsy to chromosome 3q26. *Epilepsy Res*. 2014 Feb;108(2):232-40. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.11.002.
49. Hwang SK, Hirose S. Genetics of temporal lobe epilepsy. *Brain Dev*. 2012 Sep;34(8):609-16. doi: 10.1016/j.braindev.2011.10.008.
50. Elwes RD. Surgery for temporal lobe epilepsy. *BMJ*. 2002 Mar 2;324(7336):496-7. doi: 10.1136/bmj.324.7336.496.
51. Villanueva V, Serratos JM. Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and age at onset. *Epileptic Disord*. 2005 Jun;7(2):83-90.
52. Morita ME, Yasuda CL, Betting LE, et al. MRI and EEG as long-term seizure outcome predictors in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2012 Dec 11;79(24):2349-54. doi: 10.1212/WNL.0b013e-318278b63f.
53. Pittau F, Bisulli F, Mai R, et al. Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Jan;50 Suppl 1:41-4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01969.x. PMID: 19125847.

LAFORA HASTALIĞI; TANI, AYIRICI TANI VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hatice Gamze POYRAZOĞLU¹

GİRİŞ

Lafora hastalığı (LH) EPM2A (laforin) ve EPM2B (malin) genlerindeki mutasyona bağlı oluşan, progresif miyoklonik epilepsiler arasında yer alan, otozomal resesif kalıtım gösteren nadir görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın dünyada görülme sıklığı milyonda 4 olarak bildirilmiştir. LH tanısı alan hastaların % 42 si EPM2A, %52 si ise EPM2B ye bağlı mutasyon sonucu olduğu bildirilmiş olsa da bu oranlar bölgesel olarak değişiklik göstermektedir.^{1,2} LH'nin özellikle akrabalık oranlarının yüksek olduğu İspanya, İtalya, Fransa gibi Akdeniz ülkelerinde ve kuzey Afrika, Ortadoğu ve bazı güney Hindistan bölgelerinde daha sık olarak görüldüğü bildirilmiştir.³ Hastalığın belirtileri nörolojik olarak normal olan bireylerde genellikle geç çocukluk ya da erken ergenlik dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde karakteristik olarak görsel nöbetler, geçici körlük, ya da karmaşık görsel halüsinasyonlar yanında tonik- klonik, atonik, absans nöbetler ve uyarıya hassas miyoklonus eşlik edebilir. Davranış değişiklikleri, depresyon, tepkisizlik gibi nöropsikiyatrik semptomlar, hızlı ilerleyen demans, dirençli status epileptikus, se-

rebeller ataksi, konuşma bozuklukları, psikoz ve zaman içinde solunum yetmezliğine bağlı ölüm görülür.^{4,5}

GENETİK

Kromozom 6q24.3 üzerindeki EPM2A Laforin ve kromozom 6p22.3 üzerindeki EPM2B (NHLRC1) Malin eksikliğine neden olduğu bilinen genlerdir. Her 2 geninde hemen hemen eşit oranda hastalığa katkı sağladığı düşünülmektedir.^{6,7} EPM2A ve EPM2B (NHLRC1) dışında yakın zamanda LH ile ilişkili PR çinko-parmak proteini 8 (PRMD8) adlı bir gen daha saptanmış ve bu genin Laforin ve Malin'in çekirdeğe translokasyonundan sorumlu bir proteini kodlayan, mutasyona uğramış formunun sitoplazmada Laforin ve Malin eksikliğine yol açarak Lafora hastalığına sebep olduğu bildirilmiştir. PRMD8 gen mutasyonunun özellikle atipik LH olarak ortaya çıktığı, erken başlangıçlı LH ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda cilt biyopsisi negatif olup kas biyopsisinde ancak patolojik bulguların görüldüğü bildirilmiştir.⁸ Hastalığın genetik-fenotip korelasyonu arasında da farklılıklar görülmektedir. NHLRC1 mutasyonları (özellikle Asp146Asn mutasyonu)

¹ Prof. Dr., İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp PR., hgpyozoglu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6733-4836

hemde EPM2B kor DNA boyutları bu sınırın altındadır.¹⁹ Birçok avantajı rağmen merkezi sinir sistemi hastalıklarının adeno virüs ile tedavisinde bazı engeller bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi intravenöz yol ile verilen virüs partiküllerinin kan beyin bariyerine takılması, bu nedenle virüs partiküllerinin intratekal yol ile direk beyin omurilik sıvısına verilmesidir. Bu şekilde virüsün sistemik yan etkileri azaltılmış ve sistemik etkiye benzer bir etki sağlamak için daha az virüs yükü ile beyin omurilik sıvısına enjeksiyon daha cazip hale gelmiştir.^{50,51} Bir yandan da kan beyin bariyerini daha iyi geçen ve beyinde daha geniş bir alana yayılabilen yeni viral kapsidler araştırılmaktadır. Bu konuda Adenovirüs 9 (AAV9) serotipi önemli miktarda kan beyin bariyerini geçebilmesi, nöron hücrelerine iletilebilmesi özelliği ile günümüzde merkezi sinir sistemi hastalıkların gen tedavisinde kullanılmaktadır. Yakın zamanda AAV9 serotipi spinal kas atrofisi hastalığında gen replasman tedavisi için onay almıştır.^{19,52} Beynin çoğunun etkilendiği hastalıklarda ikinci bir engel ise iletim verimliliğidir. LH gibi beyindeki hemen hemen tüm hücrelerin hastalıklı olduğu durumlarda iletim verimliliğini arttırmak için çalışmalar devam etmekte viral kapsid mühendisliği bu konuda umut vaat etse de gen tedavisinin daha etkili ve sürekli olabilmesi farklı tekniklerin geliştirilmesi ve iyileştirilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.^{47,53}

SONUÇ

Lafora hastalığı nadir görülen, genetik geçişli, nörodejeneratif hastalık olup progresif miyoklonik epilepsinin bir türüdür. Güncel tedavi yaklaşımları ile beyin glikojen sentezinin azaltılması ile hastalığın seyrini uzatmak şimdilik mümkün görünse de kesin bir tedavisi henüz bulunmamaktadır. Tedavi seçeneklerinin araştırılması, hastalığın oluşum mekanizmalarının yavaş yavaş aydınlanması ile yakın zamanda farklı tedavi seçeneklerinin gündeme gelebileceği ve farklı hastalıkların tedavisine de öncülük edebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gomez-Garre P, Sanz Y, Rodriguez De Cordoba SR, Serratosa JM. Mutational spectrum of the EPM2A gene in progressive myoclonus epilepsy of Lafora: high degree of allelic heterogeneity and prevalence of deletions. *Eur J Hum Genet* (2000); 8: 946-54.
2. Franceschetti S, Gambardella A, Canafoglia L, et al. Clinical and genetic findings in 26 Italian patients with Lafora disease. *Epilepsia* (2006); 47: 640-3.
3. Turnbull J, Tiberia E, Striano P, et al. Lafora disease. *Epileptic Disord* (2016); 18 (Suppl. 2): S38-62.
4. Minassian BA. Lafora's disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatr Neurol* (2001); 25: 21-9.
5. Striano P, Zara F, Turnbull J, et al. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type, a case report. *Nat Clin Pract Neurol* (2008); 4:106-11.
6. Nitschke F, Ahonen SJ, Nitschke S, Mitra S, Minassian BA. Lafora disease from pathogenesis to treatment strategies. *Nat Rev Neurol* (2018) Oct; 14(10):606-617.
7. Garcia-Gimeno MA, Knecht E, Sanz P. Lafora Disease: Ubiquitination-Related Pathology cells (2018) Jul 26;7(8):87.
8. Turnbull J, Girard JM, Lohi H, et al. Early-onset Lafora body disease. *Brain* (2012) sep.135(Pt9): 2684-2698.
9. Gómez-Abad C, Gómez-Garre P, Gutiérrez-Delgado E et al. Lafora disease due to EPM2B mutations: a clinical and genetic study. *Neurology* (2005). 64: 982-986.
10. Lohi H, Chan EM, Scherer SW, Minassian BA. On the road to tractability: the current biochemical understanding of progressive myoclonus epilepsies. *Adv. Neurol* (2006) 97:399-415.
11. Singh S, Sethi I, Franceschetti S, et al. Novel NHLRC mutations and genotype-phenotype correlations in patients with Lafora's progressive myoclonic epilepsy. *J. Med. Genet* (2006) sep.43(9): e48.
12. Baykan B, Striano P, Gianotti S, et al. Late-onset and slow-progressing Lafora disease in four siblings with EPM2B mutation. *Epilepsia* (2005).46:1695-1697 2005 Oct;46(10):1695-1697.
13. Ferlazzo E, Canafoglia L, Michelucci R, et al. Mild Lafora disease: clinical, neurophysiologic, and genetic findings. *Epilepsia* (2014) Dec;55(12): e129-133.
14. Poyrazoğlu HG, Karaca E, Per H. Three patients with lafora disease: different clinical presentations and a novel mutation. *J Child Neurol.* (2015) May; 30 (6) : 777-781.
15. Ianzano L, Zhang J, Chan EM, Zhao XC, Lohi H, Scherer SW, Minassian BA, Lafora progressive myoclonus epilepsy mutation database -EPM2A and NHLRC1 (EPM2B) genes. *Hum. Mutat* (2005) Oct;26(4):397.
16. Jara-Prado A, Ochoa A, Alonso ME, et al. Late onset Lafora disease and novel EPM2A mutations: breaking paradigms. *Epilepsy Res.* (2014) 108: 1501-1510.
17. Guerrero R, Vernia S, Sanz R, et al. A PTG variant contributes to a milder phenotype in Lafora disease. *PLoS ONE* (2011);6(6):e21294.
18. Turnbull J, DePaoli-Roach AA, Zhao X, et al. PTG depletion removes Lafora bodies and rescues the fatal epilepsy of Lafora disease. *PLoS Genet.*(2011) Apr;7(4):e1002037.

19. Mitra S, Gumusgoz E, Minassian BA. Lafora disease: current biology and therapeutic approaches REv *neuro (paris)* 2022 April, 178(4):315-325.
20. Girard JM, Turnbull J, Ramachandran, Minassian BA. Progressive myoclonus epilepsy. *Handb. Clin. Neurol.* (2013) 113: 1731–1736.
21. Shahwan A, Farrell M, Delanty N Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol.* (2005) 4: 239–248.
22. Khiari HM, Lesca G, Malafosse A, Mrabet A. A novel exon 3 mutation in a Tunisian patient with Lafora's disease. *J. Neurol. Sci.* (2011) 304: 136–137.
23. Lesca G, Boutry-Kryza N, de Toffol B. et al. Novel mutations in EPM2A and NHLRC1 widen the spectrum of Lafora disease. *Epilepsia* (2010) 51: 1691–1698.
24. Andrade DM, CA Ackerley, Minett TSC, Teive HAG, Bohlega S, Scherer SW, Minassian BA. Skin biopsy in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology* (2003). 61:1611–1614.
25. Lohi H, Turnbull J, Zhao XC. et al. Genetic diagnosis in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology* (2007); 68: 996-1001.
26. d'Orsi G, Lalla A, Palumbo O, et al. The presenting symptoms of Lafora Disease: An electroclinical and genetic study in five Apulian (Southern Italy) families. *Seizure* (2020);83:145–53.
27. Verhalen B, Arnold S, Minassian BA. Lafora Disease: A Review of Molecular Mechanisms and Pathology. *Neuropediatrics* (2018); 49(6): 357–362.
28. Villanueva V, Alvarez-Linera J, Gómez-Garre P, Gutiérrez J, Serratosa JM. MRI volumetry and proton MR spectroscopy of the brain in Lafora disease. *Epilepsia* (2006); 47: 788-92.
29. Pichiecchio A, Veggiotti P, Cardinali S, Longaretti F, Poloni GU, Uggetti C. Lafora disease: spectroscopy study correlated with neuropsychological findings. *Eur J Paediatr Neurol*(2008);12:342-7.
30. Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S,Wolfe LS. Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and diagnosis. *N Engl J Med* (1986); 315: 296-305.
31. Striano P, Zara F, Turnbull J, et al. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type, a case report. *Nat Clin Pract Neurol* (2008); 4: 106-11.
32. Santavuori P, Lauronen L, Kirveskari E, Aberg L, Sainio K, Autti T. Neuronal ceroid lipofuscinoses in childhood. *Neurol Sci* (2000); 21: 35-41.
33. Siintola E, Topcu M, Aula N. et al. The novel neuronal ceroid lipofuscinosis gene MFSD8 encodes a putative lysosomal transporter. *Am J Hum Genet* (2007); 81: 136-46.
34. Nascimento FA, Andrade DM. Myoclonus epilepsy and ataxia due to potassium channel (MEAK) is caused by heterozygous KCN1 mutations. *Epileptic Disord* (2016) Sep 1;18(S2):135-138.
35. Schorlemmer K, Bauer S, Belke M. et al. Sustained seizure remission on perampanel in progressive myoclonic epilepsy (Lafora disease). *Epilepsy Behav Case Rep* (2013);1:118–21.
36. Dirani M, Nasreddine W, Abdulla F, Beydoun A. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. *Epilepsy Behav. Case Rep.* (2014) 2;164– 166.
37. Goldsmith D, Minassian BA. Efficacy and tolerability of perampanel in ten patients with Lafora disease. *Epilepsy Behav.* (2016) 62; 132–135.
38. Hajnsek S, Gadze ZP, Borovecki F. et al. Vagus nerve stimulation in Lafora body disease. *Epilepsy Behav. Case Rep.* (2013) 1; 150–152.
39. Mikati MA, Tabbara F. Managing Lafora body disease with vagal nerve stimulation. *Epilept. Disord* (2017) 19; 82–86.
40. Israelian L, Wang P, Gabrielian S, Zhao X, Minassian BA. Ketogenic diet reduces Lafora bodies in murine Lafora disease. *Neurol Genet* (2020);6(6):e533.
41. Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, Franceschetti S, Lanzi G, Tagliabue A, Pierangelo Veggiotti P. A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res.* (2006) 69: 129–134.
42. Berthier A, Payá M, García-Cabrero AM et al. Pharmacological interventions to ameliorate neuropathological symptoms in a mouse model of Lafora disease. *Mol. Neurobiol.*(2016)53:1296–1309.
43. Sanchez-Elexpuru G, Serratosa JM, Sanz P, Sanchez MP. 4-Phenylbutyric acid and metformin decrease sensitivity to pentylenetetrazol-induced seizures in a malin knockout model of Lafora disease. *Neuroreport* (2017) 28: 268–271.
44. Zhou Z, Austin GL, Shaffer R, Armstrong DD, Gentry MS. Antibody-Mediated Enzyme Therapeutics and Applications in Glycogen Storage Diseases. *Trends Mol Me* (2019); 25(12):1094–109.
45. Varea O, Duran J, Aguilera M, Prats N, Guinovart JJ. Suppression of glycogen synthesis as a treatment for Lafora disease: Establishing the window of opportunity. *Neurobiol Dis* (2021);147:105173.
46. Nitschke S, Chown EE, Zhao X. et al. An inducible glycogen synthase-1 knockout halts but does not reverse Lafora disease progression in mice. *J Biol Chem* (2021) Jan-jun:296:100150.
47. Kimura S, Harashima H. Current Status and Challenges Associated with CNS-Targeted Gene Delivery across the BBB. *Pharmaceutics* (2020) Dec 15;12(12) 1216.
48. Saraiva J, Nobre RJ, de Almeida LP. Gene therapy for the CNS using AAVs: the impact of systemic delivery by AAV9. *J. Control. Release* (2016).241, 94–109
49. Choudhury SR, Hudry E, Maguire CA, Esteves MS, Brakefield XO, Grandi P. Viral vectors for therapy of neurologic diseases. *Neuropharmacology* (2017) 120, 63–80.
50. Lykken EA, Shyng C, Edwards RJ, Rozenberg A, Gray SJ. Recent progress and considerations for AAV gene therapies targeting the central nervous system. *J Neurodev Disord* (2018);10(1):16.
51. Deverman BE, Ravina BM, Bankiewicz KS, Paul SM, Sah DWY. Gene therapy for neurological disorders: progress and prospects. *Nat Rev Drug Discov* (2018);17(9):641–59.
52. Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, Powers B, Iammarino MA, Miller NF, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics* (2020);146(3).
53. Martier R, Konstantinova P. Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases: Slowing Down the Ticking Clock. *Front Neurosci* (2020);14:580179.

REFLEKS EPİLEPSİLER VE REFLEKS EPİLEPSİ SENDROMLARI

Yılmaz ZİNDAR¹
Hüseyin KILIÇ²

REFLEKS EPİLEPSİ

Refleks nöbetler (RN), spesifik bir uyarana veya hastanın bir aktivitesine yanıt olarak ortaya çıkan epileptik olaylardır. Uyarıcı temel (ışık, görsel sabitlemenin ortadan kaldırılması, dokunma), bilişsel (okuma, müzik dinleme) veya karmaşık (yemek yeme) olabilir. Bilindiği şekilde klasik epileptik nöbetler ani şekilde ortaya çıksa da, hastaların yaklaşık yarısında genel veya daha spesifik bir uyarıcı faktör tanımlanabilir.¹ Kolaylaştırıcı faktörler arasında zihinsel veya duygusal stresin gösterilmesi zor olabilir fakat ilaç veya alkol yoksunluğu, fiziksel stres ateş, uyku yoksunluğu, hiperventilasyon, menstrüasyon ve fiziksel egzersiz gibi nöbet uyarıcıları belirlemek daha kolay olabilir.² Bahsedilen faktörler tarafından uyarılan nöbetler tek başına refleks nöbet olarak kabul edilmez. Refleks nöbetlerde, provoke eden faktörün spesifik olması görüşü hakimdir. Bilinen tetikleyiciler, okuma, düşünme, yemek yeme, banyo yapma, çizim yapma, oyun oynama ve müzik dinleme gibi daha karmaşık ve kademelidir. Yanıp sönen ışıklar ve ani sesler gibi kısa süreli de olabilir. RN'e neden olan faktörler çok sayıdadır. Düşünme, okuma, müzik, yemek yeme, vb. gibi

durumlar olabileceği gibi sıklıkla görsel uyarıcılar kaynaklıdır. Daha da önemlisi, ilaç yoksunluğu, ateş, aşırı duygusal sıkıntı, uyku kaybı ve benzerlerinin neden olduğu nöbetler RN olarak kabul edilmez. Tetikleyici bir uyarıcı ile kolaylaştırıcı bir uyarıcı arasında çok önemli bir ayrım vardır ve sadece tetikleyici bir uyarıcı ile uyarılan nöbetler refleks nöbet olarak kabul edilebilir. Bu nöbetler, jeneralize ya da fokal olmak üzere çeşitli biçimlerde olabilir. Spontan nöbetleri de olan hastalarda ortaya çıkan refleks nöbetler genellikle nöbet tipleri olarak isimlendirilir (juvenil miyoklonik epilepsi (JME) hastalarında ışığa duyarlı nöbetler). Refleks nöbetler nöbet tetikleyicisine göre sınıflandırılabilir.³⁻⁷

Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliği (ILAE)⁸ 1989'da refleks epilepsileri "spesifik nöbet presipitasyonu modları ile karakterize epilepsiler" olarak tanımlamıştır. Daha sonra, 2001 ILAE sınıflandırması refleks epilepsi sendromlarını "tüm epileptik nöbetlerin duyuşsal uyarıcılar tarafından başlatıldığı sendromlar" olarak yeniden tanımlamıştır.⁹ Güncel 2017 ILAE sınıflandırması RN'den özel olarak bahsetmemektedir.¹⁰

¹ Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, yilmazzindar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1458-7853

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., kilichuseyin@me.com, ORCID iD: 0000-0003-1987-507X

KAYNAKLAR

- Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, et al. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav.* 2005;6:185–189.
- Webster A, Mawer GE. Seizure frequency and major life events in epilepsy. *Epilepsia.* 1989;30(2):162–167.
- Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia.* 2017 Apr 1;58(4):531–42.
- 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 Apr 1;58(4):512–21.
- Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: A clinician's critical view and contribution. Vol. 52, *Epilepsia.* 2011. p. 2155–60.
- Italiano D, Ferlazzo E, Gasparini S, Spina E, Mondello S, Labate A, et al. Generalized versus partial reflex seizures: A review. Vol. 23, *Seizure.* W.B. Saunders Ltd; 2014. p. 512–20.
- Wyllie's treatment of epilepsy : principles and practice / editor-in-chief, Elaine Wyllie; associate editors, Barry E. Gidal, Howard P. Goodkin, Tobias Loddenkemper, Joseph Sirven. — Sixth edition.p: 293-302
- 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.
- 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
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512–521.
- Ishida S, Yamashita Y, Matsuishi T, et al. Photosensitive seizures provoked while viewing “Pocket Monsters,” a made-for-television animation program in Japan. *Epilepsia.* 1998;39:1340–1344.
- Prasad M, Arora M, Abu-Arafah I, Harding G. 3D movies and risk of seizures in patients with photosensitive epilepsy. *Seizure [Internet].* 2012 ;21(1):49–50.
- Binnie CD, Wilkins AJ. Visually induced seizures not caused by flicker (intermittent light stimulation). In: Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, et al., eds. *Reflex Epilepsies and Reflex Seizures: Advances in Neurology.* Vol. 75. Philadelphia, PA: Lippincott–Raven Press; 1998:123–138.
- Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Da Silva AM, Ricci S, Binnie CD, Rubboli G, Tassinari CA, et al. Video-game epilepsy: a European study. *Epilepsia [Internet].* 1999;40 Suppl 4(9 SUPPL. 4):70–4.
- Hughes JR. The Photoparoxysmal Response: The Probable Cause of Attacks during Video Games. 2008 Jan 1;39(1):1–7.
- Okudan ZV, Özkara Ç. Reflex epilepsy: Triggers and management strategies. Vol. 14, *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* Dove Medical Press Ltd; 2018. p. 327–37.
- Hanif S, Musick ST. Reflex Epilepsy. *Aging Dis [Internet].* 2021;12(4):1010.
- Jeavons PM. Photosensitive epilepsy. In: Laidlaw J, Richens A, eds. *A Textbook of Epilepsy.* 2nd ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 1982:195–210.
- Wilkins AJ, Darby CE, Binnie CD. Optical treatment of photosensitive epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1977;43:577.
- Zifkin BG, Kasteleijn-Nolst Trenité D. Reflex epilepsy and reflex seizures of the visual system: a clinical review. *Epileptic Disord.* 2000;2:129–136.
- Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia.* 2012;53(1):16–24.
- Wilkins AJ, Baker A, Amin D, et al. Treatment of photosensitive epilepsy using coloured glasses. *Seizure.* 1999;8:444–449.
- Capovilla G, Gambardella A, Rubboli G, et al. Suppressive efficacy by a commercially available blue lens on PPR in 610 photosensitive epilepsy patients. *Epilepsia.* 2006;47:529–533.
- Harding GFA, Herrick CE, Jeavons PM. A controlled study of the effect of sodium valproate on photosensitive epilepsy and its prognosis. *Epilepsia.* 1979;19:555–565
- Chapman AG, Horton RW, Meldrum BS. Anticonvulsant action of a 1,5 benzodiazepine, clobazam, in reflex epilepsy. *Epilepsia.* 1978;19:293–299.
- Michelucci R, Gardella E, De Haan GJ, et al. Telephone-induced seizures: a new type of reflex epilepsy. *Epilepsia.* 2004;45(3):280–283.
- Carlson C, St Louis EK. Vacuum cleaner epilepsy. *Neurology.* 2004;63(1):190–191.
- Tayah TF, Abou-Khalil B, Gilliam FG, et al. Musicogenic seizures can arise from multiple temporal lobe foci: intracranial EEG analyses of three patients. *Epilepsia.* 2006;47:1402–1406.
- Ellis L, Doherty A, 21 OG. The potential mechanism of musicogenic epilepsy and future research avenues. *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research [Internet].* 2017 Jan 1;10:1–10.
- 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 and Behavior [Internet].* 2008 Nov 1;13(4):685–92.
- Maguire MJ. Music and epilepsy: a critical review. *Epilepsia.* 2012;53(6):947–961.
- Bickford RG, Whelan JL, Klass DW, et al. Reading epilepsy: clinical and electroencephalographic studies of a new syndrome. *Trans Am Neurol Assoc.* 1956;81:100–102.

33. Haykal MA, El-Feki A, Sonmez Turk HH, et al. New observations in primary and secondary reading epilepsy: excellent response to levetiracetam and early spontaneous remission. *Epilepsy Behav.* 2012;23(4):466–470.
34. Daly RE, Forster FM. Inheritance of reading epilepsy. *Neurology.* 1975;25:1051–1054.
35. Ramani V. Reading epilepsy. In: Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, et al., eds. *Reflex Epilepsies and Reflex Seizures: Advances in Neurology.* Vol. 75. Philadelphia, PA: Lippincott–Raven Press; 1998:241–262.
36. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, Zuberi SM, Alsaadi T, Jain S, French J, Specchio N, Trinka E, Wiebe S, Auvin S, Cabral-Lim L, Naidoo A, Perucca E, Moshé SL, Wirrell EC, Tinuper P. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nomenclature and Definitions. *Epilepsia.* 2022 Jun;63(6):1443–1474.
37. Gastaut H, Tassinari CA. Triggering mechanisms in epilepsy: the electroclinical point of view. *Epilepsia.* 1966;7:85–138.
38. Stoupe N. On the reflex epilepsies: epilepsy caused by reading. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1968;25:416–417.
39. Kartsounis LD. Comprehension as the effective trigger in a case of primary reading epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:128–130.
40. Newman PK, Longley BP. Reading epilepsy. *Arch Neurol.* 1984;41:13–14.
41. Critchley M, Cobb W, Sears TA. On reading epilepsy. *Epilepsia.* 1959;1:403–417.
42. Loreto V, Nocerino C, Striano P, F.D'Aulos, Boccella P, Striano S. Eating epilepsy. Heterogeneity of ictal semiology: the role of video-EEG monitoring. *Epileptic Disorders.* 2000 Aug 28;2(2):93–8.
43. Hernandez-Cossio O, Diaz G, Hernandez-Fustes O. A case of eating epilepsy. In: Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R, eds. *Reflex Seizures and Reflex Epilepsies.* Geneva, Switzerland: Editions Médecine et Hygiène; 1989:301–304.
44. Gastaut H, Poirier F. Experimental, or “reflex,” induction of seizures: report of a case of abdominal (enteric) epilepsy. *Epilepsia.* 1964;5:256–270.
45. Plouin P, Ponsot C, Jalin C. Eating seizures in a three year old child. In: Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R, eds. *Reflex Seizures and Reflex Epilepsies.* Geneva, Switzerland: Editions Médecine et Hygiène; 1989:309–313.
46. Satishchandra P, Ullal GR, Shankar SK. Hot water epilepsy. In: Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, et al., eds. *Reflex Epilepsies and Reflex Seizures: Advances in Neurology.* Vol. 75. Philadelphia, PA: Lippincott–Raven Press; 1998:283–293.
47. Allen IM. Observations on cases of reflex epilepsy. *N Z Med J.* 1945;44:135–142.
48. Yalçın AD, Toydemir HE, Forta H. Hot water epilepsy: clinical and electroencephalographic features of 25 cases. *Epilepsy Behav.* 2006;9:89–94.
49. Satishchandra P, Sinha S. Hot-water epilepsy: From bench to bedside. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013 Apr;16(2):137–43.
50. Appavu B, Fox J, Little R, Kerrigan JE, Obeid M. Seizures Induced by Exiting Water: A Unique Form of Reflex Epilepsy. *Neurologist [Internet].* 2017;22(5):196–8.

METABOLİK EPİLEPSİLER

Özlem ÜNAL UZUN¹

GİRİŞ

Metabolik hastalıkların birçoğunun klinik bulguları içinde nörolojik sistem tutulumu ve epilepsi yer almaktadır. Geçmiş yıllarda epilepsinin, pek çok metabolik hastalığın önemli bir klinik bulgusu olduğu ancak, epilepsinin altta yatan nedeninin nadiren bir metabolik hastalık olduğu söylenmekteydi.^{1,2} Günümüzde, genetik analiz yöntemlerinin giderek gelişmesi ve yaygınlaşmasıyla, yeni tanımlanan metabolik hastalıkların sayısı ve epilepsi ile seyreden metabolik hastalıkların sayısı da her geçen gün giderek artmaktadır. Kalıtsal Metabolik Bozuklukların Uluslararası Sınıflandırması (ICIMD), doğuştan metabolik hastalıkların tanımını mevcut moleküler ve hücre biyolojisi anlayışına göre genişletmiş ve 1500'den fazla doğuştan metabolik bu kapsam içine girmiştir.³ Bu sınıflandırmaya göre biyokimyasal yollarındaki bozulma gerçekleşen hastalıklarda, tanısal bir metabolik biyobelirteç varlığı metabolik hastalık tanısının konması için ön koşul değildir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Metabolik hastalıklar ve epilepsi birlikteliği gösteren hastalıkların listesi genişledikçe, fenotipik

bulgular yelpazesi de giderek daha iyi anlaşıl-maktadır. Metabolik epilepsi kavramı, nöbetlerin, metabolik hastalığın temel semptomu olduğu bi-lindiği veya varsayılan bir metabolik bozukluktan doğrudan kaynaklandığı durumlar için kullanıl-maktadır. Metabolik nedenler, aminoasidopatiler, piridoksine bağımlı nöbetler gibi vücutta ortaya çıkan belirtiler veya biyokimyasal değişiklikler-le birlikte iyi tanımlanmış bir metabolik bozuk-luğu ifade edebileceği gibi birçoğunda da hiçbir biyokimyasal belirteç saptanmayabilmektedir. Çoğu durumda, metabolik bozukluklar genetik bir bozukluktan kaynaklanır, ancak serebral folat eksikliği gibi bazıları edinilmiş olabilir. Metabo-lik hastalıklarda nöbetler, daha sıklıkla jeneralize nöbetlerdir, ancak her tip nöbet görülebilir.

Nöbetler, nörodejeneratif bir metabolik hasta-lıkta gri madde tutulumunu gösterebileceği gibi, akut metabolik kriz durumunda geçici bir belirti de olabilir. Nöbet, amino asit metabolizması bo-zuklukları ya da enerji eksikliği ile giden küçük molekül birikiminin neden olduğu, ara metabo-lizma hastalıklarında genellikle metabolik krizler ya da metabolik durumun bozulduğu durumlar sırasında ortaya çıkar ve geri dönüşümlü bir bul-gudur. Bu tip hastalıklarda nöbetleri kontrol et-

¹ Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., unalozlem@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7937-7721

KAYNAKLAR

1. Wolf NI, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord.* 2005; 7:67-81.
2. Garcia-Cazorla A, Wolf NI, Hoffman GF. Neurological Disease In: *Inherited Metabolic Diseases A Clinical Approach.* Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke, William L. Nyhan Eds. Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2010, pp 137-143.
3. Ferreira C.R, Rahman S, Keller M, Zschocke J. ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J. Inherit. Metab. Dis.* 2021; 44, 164–177.
4. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment* 7th Edition. Jean-Marie Saudubray · Matthias R. Baumgartner · Ángeles García-Cazorla · John H. Walter Eds. Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2022.
5. Tumiene B, Ferreira CR, van Karnebeek CDM. 2022 Overview of Metabolic Epilepsies. *Genes (Basel).* 2022;13(3):508.
6. Pearl P. Inherited Metabolic Epilepsies. In: *Swaiman's Pediatric Neurology Principle and Practice* 6. Ed. Swaiman KF, Ashwal S, Ferreiro DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevel MI. Eds. Elsevier 2018, pp 1390-1399.
7. Reddy C, Saini AG. Metabolic Epilepsy. *Indian J Pediatr.* 2021;88(10):1025-1032.

KAZANILMIŞ EPİLEPSİLER

Serkan KIRIK¹

TRAVMATİK BEYİN HASARI SONRASI EPİLEPSİ

Epilepsinin kafa travmasından kaynaklanabileceği eski çağlardan beri bilinmektedir. Ayrıca, küçük kafa yaralanmalarından sonra epilepsi gelişme riskinin düşük olduğu, ancak daha ciddi kafa yaralanmalarında daha yüksek olduğu da uzun zamandır bilinmektedir. Kafa travması tüm toplumlarda son derece yaygın olduğundan, travma sonrası epilepsi oldukça büyük bir sorundur ve Batı ülkelerindeki tüm epilepsilerin yaklaşık %5 veya daha fazlasına ve semptomatik epilepsilerin %20'sine karşılık gelmektedir.¹ Travmatik beyin hasarı (TBH), beyne doğrudan veya dolaylı olarak zarar veren bir yaralanma olarak tanımlanır. Batılı ülkelerde 600-900/100.000 vaka hastaneye başvurur, bu hastaların yaklaşık 200/100.000'i hastaneye yatırılır ve 20-30/100.000 vaka hayatını kaybeder. Ciddiyetini ortaya koymada Glasgow Koma Skalası (GKS) önemli bir belirteçtir. Kapalı ve açık tip olarak 2'ye ayrılmaktadır. Kapalı tipte kafa tası yapısı sağlamken, açık tipte sıklıkla dura ve daha derin yapıların hasarlanması söz konusudur. Daha önceki bazı tanımların aksine, bilinç kaybı mutlaka mevcut değildir.¹⁻³

Posttravmatik epileptik nöbetler, TBH nedeniyle hastaneye yatırılan vakaların %10 kadarında görülür. Nöbetler 1- Fokal (Farkındalığın bozulduğu ya da korunduğu) 2- Fokalden jeneralize olabilmektedir. Nöbetler zamanlamasına göre 3'e ayrılır (Tablo 1). Travma sonrası epilepsi terimi, kesin olarak yalnızca iki veya daha fazla geç travma sonrası nöbet geçiren kişiler için kullanılır, ancak yayınlanmış bazı çalışmalarda erken nöbetler de dahil edilmiştir. Epilepsi sıklıkla diğer beyin hasarı belirtilerine eşlik edip kliniği daha karmaşık hale getirebilir, ancak diğer nörolojik sorunların ortadan kalkmasına karşın bir kafa travmasından sonra da ortaya çıkabilir. Mevcut epilepsi, kafa travması nedeniyle ara sıra kötüleşebilir veya iyileştirilebilir (birçok epilepsinin çok faktörlü doğası vurgulanmaktadır), ancak travma sonrası epilepsi çalışmaları genellikle bu vakaları hariç tutmuştur ve bu nedenle bunlar, aşağıda verilen istatistiklere dahil edilmemiştir.^{2,4,5}

Pek çok çalışma epilepsi gelişme olasılığını etkileyen faktörleri incelemiştir ve hala tartışılmaktadır. En yüksek epilepsi riskiyle ilişkili defalarca gösterilen durumlar şunlardır: daha önce epilepsi varlığı, dura hasarıyla birlikte depresif kırık ve kafa içi kanama. GKS'nin değerlerinin, kafa

¹ Doç. Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi. Çocuk Nörolojisi Kliniği, srknkrk@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8658-2448

KAYNAKLAR

1. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clin Neurol Neurosurg*. 200; 108(5): 433–9.
2. Bruns TJ, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia*. 2003; 44:2–10.
3. Salazar AM, Grafman J. Posttraumatic epilepsy: clinical clues to pathogenesis and paths to prevention. *Handb Clin Neurol*. 2015; 128: 525–38.
4. Jennett B. *Epilepsy After Blunt Head Injuries*. London, UK: William Heinemann Medical Books Ltd, 1962.
5. Ritter AC, Wagner AK, Fabio A, et al. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: a Traumatic Brain Injury Model Systems Study. *Epilepsia*. 2016;57(12):1968-77.
6. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology*. 1980; 30: 683–9.
7. Christensen J. The epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol*. 2015; 35: 218–22.
8. Hahn YS, Fuchs S, Flannery AM, Barthel MJ, McLone DG. Factors influencing posttraumatic seizures in children. *Neurosurgery*. 1988; 22: 864–7.
9. Pechadre J, lauxerois M, Colnet G, Dimicoli C, Bonnard M, Gibert J, et al. Prevention of late post-traumatic epilepsy by phenytoin in severe brain injuries. 2 years' follow-up. *Presse medicale*. 1991;20(18):841-5.
10. Laing J, Gabbe B, Chen Z, Perucca P, Kwan P, O'Brien TJ. Risk Factors and Prognosis of Early Posttraumatic Seizures in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol*. 2022;79(4):334–341.
11. Barlow KM, Thomson E, Johnson D, Minns RA. Late neurologic and cognitive sequelae of inflicted traumatic brain injury in infancy. *Pediatrics*. 2005;116(2):174-85.
12. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*. 2017; 377(17):1648–1656.
13. Blumcke I, Aronica E, Becker A, et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours – the 2016 WHO classification. *Nat Rev Neurol* 2016; 12:732–40.
14. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: Section V: Symptomatic Epilepsies of Acquired Origin a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55:475–82
15. Wells EM, Gaillard WD, Packer RJ. Pediatric brain tumors and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(1):3-8.
16. Rossetti AoStupp R. Epilepsy in brain tumor patients. *Curr opin Neurol*. 2010;23(6):603- 9.
17. Crino PB. Focal Cortical Dysplasia. *Semin Neurol*. 2015;35(3):201-208.
18. Ruggiero A, Rizzo D, Mastrangelo S, Battaglia D, Attina G, Riccardi R. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs in children with brain tumors: is it time to change treatment?. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54 (2):193-8.
19. Khan RB, onar A. Seizure recurrence and risk factors after antiepilepsy drug withdrawal in children with brain tumors. *Epilepsia*. 2006;47(2):375-9.
20. Stahl JP, Maillies A, Dacheux L, et al. Epidemiology of viral encephalitis in 2011. *Med Mal Infect*. 2011; 41:453–464.
21. Misra UK, Kalita J. Seizures in encephalitis: Predictors and outcome. *Seizure* 2009; 18:583–587.
22. Bale JF, Jr. Virus and immune-mediated encephalitides: Epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Pediatr Neurol*. 2015; 53:3–12.
23. Malani Shukla N, Lotze TE, Muscal E. Inflammatory Diseases of the Central Nervous System. *Neurol Clin*. 2021;39(3):811-828.
24. Poyrazoğlu HG, Kırık S, Sarı MY, Esen İ, Toraman ZA, Eroğlu Y. Acute demyelinating encephalomyelitis and transverse myelitis in a child with COVID-19. *Turk J Pediatr*. 2022;64(1):133-137.
25. Bulakbasi N, Kocaoglu M. Central nervous system infections of herpesvirus family. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008;18:53–84; viii.
26. Jafarpour S, Santoro JD. Autoimmune Encephalitis. *Pediatr Rev*. 2022;43(4):198-211.
27. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5):e1052.
28. Quade A, Rostasy K, Wickström R, et al. Autoimmune Encephalitis with Autoantibodies to NMDAR1 following Herpes Encephalitis in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*. 2023;54(1):14-19.
29. Burneo JG, Fang J, Saposnik G, et al. Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a Canadian multi-center cohort study. *Eur J Neurol*. 2010; 17(1):52–8
30. AHA/ASA Expert Consensus Document. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44:2064–89.
31. Prengler M, Pavlakis SG, Boyd S, et al. Sickle cell disease: ischemia and seizures. *Ann Neurol*. 2005; 58:290–302.
32. Chung B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. *Pediatrics*. 2004; 114:e206–12.
33. Matta AP, Galvão KR, Oliveira BS. Cerebrovascular disorders in childhood: etiology, clinical presentation, and neuroimaging findings in a case series study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(2A): 181–5.
34. Billingham LL, Beslow LA, Abend NS, et al. Incidence and predictors of epilepsy after pediatric arterial ischemic stroke. *Neurology* 2017; 88(7):630–7.
35. López-Espejo M, Hernández-Chávez M, Huete I. Clinical and radiological risk factors for poststroke epilepsy in childhood. *Epilepsy Behav*. 2018;88:113-16.
36. Sundelin HEK, Tomson T, Zelano J, Söderling J, Bang P, Ludvigsson JF. Pediatric Ischemic Stroke and Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Stroke*. 2021;52(11):3532-40.
37. Fox CK, Glass HC, Sidney S, lowenstein DH, Fullerton HJ. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke. *Annals of neurology*. 2013;74(2):249-56.

38. Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, Dabby R, Boaz M, lampi Y. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clinical neuropharmacology*. 2007;30(4):189-95.
39. Consoli D, Bosco D, Postorino P, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovascular diseases*. 2012;34(4):282-9.
40. Na M, Ge H, Shi C, Shen H, Wang Y, Pu S ve ark. Long-term seizure outcome for international consensus classification of hippocampal sclerosis: a survival analysis. *Seizure* 2015;25:141-6.
41. Hesdorffer DC, Shinnar S, Lewis DV, et al. Design and phenomenology of the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012;53:1471-80.
42. Kwan P, Brodie MJ. Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? *CNS Spectr*. 2004; 9: 110–119.
43. Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS. Longterm seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2003; 61: 445–450.

RASMUSSEN SENDROMU

Ayşe Aysima ÖZÇELİK¹

RASMUSSEN ENSEFALİTİ

Rasmussen ensefaliti (RE) ilk olarak 1958 te beyin cerrahı Theodore Rasmussen ve meslektaşları tarafından tanımlanmıştır.¹ Rasmussen ensefaliti, serebral hemisferlerin tek taraflı ilerleyici nörodejenerasyonla sonuçlanan, nadir görülen, kronik inflamatuvar bir beyin hastalığıdır. Enflamatuvar sürece, ilaca dirençli parsiyel epilepsi ile ilişkili olarak etkilenen hemisferde ilerleyici fonksiyon kaybı eşlik eder.¹⁻³ Hastalık nadirdir ve çoğunlukla çocuklar ve erken adolesan dönemde görülür. Almanya ve İngiltere’de yapılan araştırmalarda sıklığı 18 yaş altında 1.7-2.4 vaka/10⁷ olarak bildirilmiştir.^{4,5} Rasmussen ensefaliti, bilinen bir etnik veya coğrafi yatkınlığı olmayan, her iki cinsiyeti de ayırım gözetmeksizin etkileyen nadir bir hastalıktır. Hastalık bulguları 6 yaşında pik yapar-belirginleşir.⁶ Vakaların %10 kadarı geç adolesan ya da yetişkin dönemde başlayabilir.

“Ensefalit” terimi, bağışıklık hücrelerinin aktif hastalığı olan hastaların beyinlerindeki infiltrasyonu tanımlar. Dirençli epilepsi ameliyatı sırasında elde edilen beyin dokusunun nöropatolojik çalışmaları, sürekli olan mikroglial aktivasyonu ve yuvarlak hücrelerin infiltrasyonunu

ortaya çıkarmıştır. Daha sonra bunların viral ya da başka yabancı antijenler tarafından aktive edildiği düşünülen nöronlara ve astrositlere yönelik hasar oluşturan sitotoksik T hücreleri olduğu tanımlanmıştır.^{7,8}

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Rasmussen ensefalitinin karakteristik histopatolojik bulgusu; tek serebral hemisferde sınırlı olan kortikal multifokal progresif inflamasyon, nöron kaybı ve gliozistir. Araştırmalarda önceden sağlıklı olan çocuğun immün sistem disregülasyonu olarak düşünülen hastalığın; hücre ve/veya anti-kor aracılı, enfeksiyonun tetiklediği paraneoplastik yanıt, genetik yatkınlık sonucu oluştuğu bildirilmiştir.^{6,9} T- lenfosit yanıtı olan adaptif immün reaksiyon ile mikroglia ve astroglia tarafından kolaylaştırılan doğuştan gelen immünite ile ilişkili olması muhtemel immün aracılı hastalık olan RE’ de ; histopatolojik olarak mikroglial ve lenfositik nodüller, perivasküler tutulum, nöronofaji, nöronal ölüm en sık görülen patolojik bulgulardır ve hastalığın son dönemlerinde kortikal kaviteasyon, belirgin astrogliosis ve nöronal hücre kaybı görülür. Radyolojik çalışmalar ile patoloji

¹ Prof. Dr., Gaziantep Üniversitesi Çocuk Nöroloji BD., aysimatürk@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0713-7654

KAYNAKLAR

- Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*. 1958; 8:435–45. [PubMed: 13566382]
- Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB. The syndrome of chronic encephalitis and epilepsy: a study based on the MNI series of 48 cases. *Adv Neurol* 1992;57:419–33 [PMID: 1543071].
- Bien CG, Widman G, Urbach H, Assen R, Kuczaty S, Wiestler OD, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002;125(8):1751–9. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf176>.
- Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, et al. Rasmussen encephalitis: Incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2013; 54:543–50. [PubMed: 23216622] 5.
- Lamb K, Scott WJ, Mensah A, et al. Prevalence and clinical outcome of Rasmussen encephalitis in children from the United Kingdom. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55(suppl 1):14.
- Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol* 2014;13(2):195–205. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70260-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70260-6)
- Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol*. 2002;51:311–8.
- Bauer J, Elger CE, Hans VH, Schramm J, Urbach H, Lassmann H, et al. Astrocytes are a specific immunological target in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol*. 2007;62:67–80.
- Matricardi S, Farello G, Savasta S, Verrotti A. Understanding childhood neuroimmune diseases of the central nervous system. *Front Pediatr* 2019;7:1–22. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00511>
- Pardo CA, vining eP, Guo I, Skolasky rl, Carson BS, Freeman jM. The pathology of rasmussen syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies. *epilepsia*. 2004;45(5):516–26. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.33103.x
- Wagner J, Schoene-Bake JC, Bien CG, et al. Automated 3D MRI volumetry reveals regional atrophy differences in Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2012; 53:613–21. [PubMed: 22309137]
- Robitaille, Y. Neuropathologic aspects of chronic encephalitis. In: Andermann, F, editor. *Chronic encephalitis and epilepsy Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991. p. 79–110
- Hart YM, Andermann F, Robitaille Y, Laxer KD, Rasmussen T, Davis R. Double pathology in Rasmussen's syndrome: a window on the etiology? *Neurology* 1998;50(3):731–5
- Ohmori I, Ouchida M, Kobayashi K, et al. Rasmussen encephalitis associated with SCN 1 A mutation. *Epilepsia*. 2008; 49:521–26. [PubMed: 18031552]
- Mantegazza r, Bernasconi P, Baggi F, Spreafico r, ragona F, Antozzi C, et al. Antibodies against Glur3 peptides are not specific for rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *j neuroimmunol*. 2002;131(1-2):179-85. doi: 10.1016/s0165-5728(02)00261-8.
- Friedman H, Ch'ien L, Parham D. Virus in brain of child with hemiplegia, hemiconvulsions, and epilepsy. *Lancet*. 1977; 310:666. [PubMed: 71487] 53.
- Walter GF, Renella RR. Epstein-Barr virus in brain and Rasmussen's encephalitis. *Lancet*. 1989; 1:279–80. [PubMed: 2563444] 54.
- Power C, Poland SD, Blume WT, Girvin JP, Rice GP. Cytomegalovirus and Rasmussen's encephalitis. *Lancet*. 1990; 336:1282–84. [PubMed: 1978116] 55.
- Jay V, Becker LE, Otsubo H, et al. Chronic encephalitis and epilepsy (Rasmussen's encephalitis): detection of cytomegalovirus and herpes simplex virus 1 by the polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Neurology*. 1995; 45:108–17. [PubMed: 7824098]
- Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*. 2012; 74:691–705. [PubMed: 22632727] 60.
- Stephan AH, Barres BA, Stevens B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. *Annu Rev Neurosci*. 2012; 35:369–89. [PubMed: 22715882]
- Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005;128(
- Muto A, Oguni H, Takahashi Y, et al. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev* 2010;32(6):445–53.
- longaretti F, Dunkley C, varadkar S, vargha-Khadem F, Boyd SG, Cross jH. evolution of the EEG in children with rasmussen's syndrome. *epilepsia*. 2012;53(9):1539-45. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03565.x
- Dupont S, Gales A, Sammeys S, Vidailhet M, Lambrecq V. Late-onset Rasmussen encephalitis: a literature appraisal. *Autoimmun Rev* 2017;16(8):803–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.022>
- Frucht S. Dystonia, athetosis, and epilepsy partialis continua in a patient with late-onset Rasmussen's encephalitis. *Mov Disord* 2002;17:609–12. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10131> [PMID: 12112219].
- Korn-Lubetzki I, Bien CG, Bauer J, Gomori M, Wiendl H, Trajo L, et al. Rasmussen encephalitis with active inflammation and delayed seizures onset. *Neurology* 2004;62(6):984–6. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000115393.67403.53> [PMID: 15037707].
- Chinchilla D, Dulac O, Robain O, et al. Reappraisal of Rasmussen's syndrome with special emphasis on treatment with high doses of steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57:1325–33. [PubMed: 7964806] 21.
- Tobias SM, Robitaille Y, Hickey WF, et al. Bilateral Rasmussen encephalitis: postmortem documentation in a five-year-old. *Epilepsia*. 2003; 44:127–30. [PubMed: 12581240]

30. Villeneuve N, Lépine A, Girard N, Guedj E, Daquin G. Rasmussen's encephalitis: Early diagnostic criteria in children. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Sep;178(7):666-674. doi: 10.1016/j.neurol.2022.03.012. Epub 2022 May 11. PMID: 35568516
31. Bien CG, Elger CE, Leitner Y, et al. Slowly progressive hemiparesis in childhood as a consequence of Rasmussen encephalitis without or with delayed-onset seizures. *Eur J Neurol*. 2007; 14:387-90. [PubMed: 17388985] 23.
32. Bien CG, Urbach H, Deckert M, Schramm J, Wiestler OD, Lassmann H, et al. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology* 2002;58(2):250-7. CrossRef
33. Maeda Y, Oguni H, Saitou Y, et al. Rasmussen syndrome: multifocal spread of inflammation suggested from MRI and PET findings. *Epilepsia* 2003;44(8):1118-21. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.67602.x>.
34. Browner N, Azher SN, Jankovic J. Botulinum toxin treatment of facial myoclonus in suspected Rasmussen encephalitis. *Mov Disord*. 2006; 21:1500-02. [PubMed: 16758485] 68.
35. Lozsadi DA, Hart IK, Moore AP. Botulinum toxin A improves involuntary limb movements in Rasmussen syndrome. *Neurology*. 2004; 62:1233-34. [PubMed: 15079040]
36. Granata T, Fusco I, Gobbi G, Freri e, ragona F, Broggi G, et al. experience with immunomodulatory treatments in rasmussen's encephalitis. *neurology*. 2003;61(12):1807-10. doi: 10.1212/01.wnl.0000099074.04539.e0
37. Thilo B, Stingele r, Knudsen K, Boor r, Bien CG, Deuschl G, et al. A case of rasmussen encephalitis treated with rituximab. *nat rev neurol*. 2009;5(8):458-62. doi: 10.1038/nrneurol.2009.98.
38. Iaxer KD, Wilfong A, Morris Gl, Andermann F. Pilot study of rituximab to treat chronic focal encephalitis. *epilepsia*. 2008;49:121.
39. Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res*. 2009; 86:101-12. [PubMed: 19615863]
40. Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, et al. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev*. 2013; 35:778-85. [PubMed: 23433490]
41. Althausen A, Gleissner U, Hoppe C, et al. Long-term outcome of hemispheric surgery at different ages in 61 epilepsy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84:529-36. [PubMed: 23268362]
42. Vining E, Freeman J, Pillas D, et al. Why Would You Remove Half a Brain? The Outcome of 58 Children After Hemispherectomy—The Johns Hopkins Experience: 1968 to 1996. *Pediatrics*. 1997; 100:163-71. [PubMed: 9240794]
43. Boatman D, Freeman J, Vining E, et al. Language recovery after left hemispherectomy in children with late-onset seizures. *Ann Neurol*. 1999; 46:579-86. [PubMed: 10514094]
44. Granata T, Gobbi G, Spreafico R, Vigevano F, Capovilla G, Ragona F, et al. Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis. *Neurology* 2003;60:422-5. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.60.3.422>

HEMİKONVÜLZİYON HEMİPLEJİ EPİLEPSİ SENDROMU

Pınar YAVUZ¹
Ceren GÜNBEY²

GİRİŞ

Hemikonvulziyon - hemipleji - epilepsi (HHE) sendromu, gelişimsel ve epileptik ensefalopati-ler sınıflaması içinde yer alan, nadir görülen bir sendromdur.¹ İnsidansı tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın tanımlanmasından bu yana status epileptikus tedavisinin daha etkin ve hızlı yönetilmesinin HHE görülme olasılığını düşürdüğü düşünülmektedir.^{2,3} Literatürde genetik (tek gen mutasyonları, mikrodelesyonlar) ve metabolik hastalıklar (örn., L2-hidroksi glutarik asidüri, kobalamin C eksikliği) ile birlikteliği bildirilmiş olsa da çoğu hastada altta yatan neden gösterilememiştir ve etiopatogenez henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.⁴⁻⁸ Tuberoskleroz tanılı bir hastada HHE sendromu bildirilmiş ve kortikal gelişimsel malformasyonların, ateş ile tetiklenen hücre hipereksitabilitesi ve artmış inflamatuvar yanıt için genetik bir yatkınlık oluşturabileceği ve patogenezde önemli olabileceği ileri sürülmüştür.⁹

Hemikonvulziyon-hemipleji-epilepsi sendromunda, süt çocuğu dönemi ya da erken çocukluk döneminde (genellikle <4 yaş) ateşli bir enfeksiyon ile tetiklenen fokal motor status epileptikus görülür. Ateşe sıklıkla viral ajanlar sebep olur.¹⁰

Febril status epileptikusta semiyolojik olarak klonik nöbetler izlenir. Nöbetler saatler, günler, haftalar boyu sürebilir. Çoğu hastanın gelişimi bu status epileptikus atağına kadar normaldir. Seyrek olarak hipoksik iskemik ensefalopati ve global gelişme geriliği olan hastalarda da HHE sendromu bildirilmiştir.^{7,11} Bu hastalarda, status epileptikus öncesi febril nöbet öyküsü olabilir. Geriye dönük çalışmalarda, febril nöbet öyküsü HHE sendromunda %12-30 arasında saptanmıştır.¹² Nöbeti takip eden günlerde veya aylarda unilateral hemiparezi gelişir. Hemipleji, tipik olarak kalıcı olmakla birlikte, hafif seyrettiği ya da zamanla düzeldiği vakalar da bildirilmiştir.^{3,10,13} Bazı yayınlarda hastanın yaşının küçük ve nöbet süresinin uzun olmasının hemiplejinin ağırlığını etkileyen faktörler olduğu düşünülmüştür. Dominant hemisfer etkilendiyse afazi gibi ek bulgular da görülebilir. Bu sendromun ayırıcı tanısında Dravet sendromu, Rasmussen sendromu, Sturge-Weber sendromu ve febril status epileptikus sonrası Todd paralizi akılda tutulmalıdır.¹

Hastaların kraniyal görüntülemelerinde akut dönemde etkilenen hemisferde herhangi bir vasküler sulama alanına uymayan unilateral yaygın sitotoksik ödem, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperin-

¹ Uzm. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD., pnryvz1780@gmail.com, 0000-0002-2475-0004

² Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD., cerengunbey06@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2244-828X

tensite ve difüzyon kısıtlılığı izlenir.^{14,15} Bazal gangliyonlar, insula ve hipokampus de etkilenebilir.¹⁵ Çok erken dönemde görüntülemenin normal olabileceği unutulmamalıdır.¹⁶ Uzamış afebril status epileptikus tablosunda da benzer difüzyon kısıtlılığı izlenebilir.¹⁷ HHE'de sitotoksik ödem yerini haftalar içinde yaygın hemisferik kortikal ve subkortikal atrofiye bırakır.^{18,19} Bu süreçte beyin ödeme ikincil herniasyon görülme riski yüksektir. Bu durum ölümcül olabilir.^{2,7}

Elektroensefalografi (EEG)'de, etkilenen hemisferde zemin ritminde yavaşlama, fokal ya da mutlifokal diken, keskin dalga aktivitesi izlenebilir. Tanı için EEG gerekli olmamakla birlikte akut dönemde elektrografik nöbetleri yakalamak, kronik süreçte aktif epileptojenik odağı/odakları belirlemek ve takip için yararlıdır.^{3,20} Otuz beş hastayı kapsayan bir çalışmada en sık saptanan anormalliğin yavaş dalga aktivitesi olduğu, en sık etkilenen bölgenin ise frontotemporal bölge olduğu bildirilmiştir.²¹

Hemikonvülsiyon-hemipleji-epilepsi sendromunda febril status epileptikus sonrasında klinik olarak nöbetsiz geçen bir süre (aylar ya da yıllar) sonrası dirençli fokal ya da fokal başlayıp bilateral tonik klonik konvülsiyona evölüsyon gösteren nöbetler görülür. Literatürde, çoğu hastada ilk febril nöbet sonrası 1-3 yıl içinde çoğu hastada tekrarlayan nöbetlerin başladığı gösterilmiştir.^{10,12,22} Akut dönemde, ipsilateral hemisferden köken alan nöbetler gözlenirken; kronik süreçte, karşı hemisferden köken alan nöbetler de görülebilir.⁷ Literatürde, HHE sendromu sonrası kronik dönemde Lennox-Gastaut sendromunun klasik özelliklerini gösteren fakat sadece başlangıçta etkilenen hemisferin kontralateralindeki hemisferin etkilendiği "Hemi-Lennox-Gastaut benzeri fenotip" olarak adlandırılan bir vaka bildirilmiştir.²³

Hastalığın akut döneminde, status epileptikus ve beyin ödemi tedavi ve yönetimi çok önemlidir. Dekompresif kraniyotomi gerekebilir.⁷ Kronik dönemde hastaların çok büyük bir bölümünde

medikal tedaviye dirençli epilepsi görülür. Nöbetler sıklıkla rutin antinöbet ilaçlara dirençli olduğu için nonfarmakolojik tedaviler gündeme gelir. Klasik antinöbet ilaçlara dirençli epilepsisi olan bir HHE sendromu vakasında, ACTH tedavisi ile nöbetlerin kontrol altına alındığı bildirilmiştir.²⁴ Kronik dönemde ise ilaçlara dirençli, seçilmiş vakalarda kallazotomi, lobektomi, hemisferik cerrahi açısından değerlendirme önerilir.¹⁰ Literatürde, meziyal temporal lobun epileptojenik alan olduğu HHE sendromu olan hastalarda anterior temporal lobektomi sonrası nöbetsizlik sağlanan bir vaka serisi bildirilmiştir.²⁵

Hemikonvülsiyon-hemipleji-epilepsi sendromunda davranış, öğrenme ve konuşma problemleri, bilişsel etkilenme, dil alanında gerilik, görme problemleri, beslenme problemleri gibi durumlar ilerleyen süreçte eşlik edebilecek önemli komorbiditelerdir.^{8,12,20} Bu dönemde ise erken fizyoterapi ve rehabilitasyon, eşlik eden komorbid durumların tedavisi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. 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(6):1398-1442.
2. Jayakody H, Joshi C. Fatal outcome in hemiconvulsion-hemiplegia syndrome. *J Child Neurol*. 2014;29(3):406-411.
3. Auvin S, Bellavoine V, Merdarius D, Delanoë C, Elmaleh-Bergés M, Gressens P, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: Current understandings. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012;16(5):413-421.
4. Yamazaki S, Ikeno K, Abe T, Tohyama J, Adachi Y. Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy Syndrome Associated With CACNA1A S218L Mutation. *Pediatric Neurology*. 2011;45(3):193-196.
5. 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):262-265.
6. Kim DW, Lim BC, Kim KJ, Chae JH, Lee R, Lee SK. Low incidence of SCN1A genetic mutation in patients with hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Epilepsy Res*. 2013;106(3):440-445.
7. Myers KA, Dudley RW, Srour M. Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy in a girl with cobalamin C deficiency.

- Epileptic Disord. 2018;20(6):545-550.
8. Xue J, Song Z, Yi Z, Yang C, Li F, Liu K, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome with 5q33.3q34 microdeletion: Causal or chance association. *Int J Dev Neurosci*. 2021;81(6):539-543.
 9. Moschopoulos C, Peters JM, Takeoka M, Stredny CM. Infantile Hemiconvulsion-Hemiplegia and Epilepsy (IHHE) in a boy with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior Reports*. 2021;16:100473.
 10. Itamura S, Okanishi T, Arai Y, Nishimura M, Baba S, Ichikawa N, et al. Three Cases of Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy Syndrome With Focal Cortical Dysplasia Type IIIc. *Frontiers in Neurology*. 2019;10.
 11. Kumar P, Nagarajan B, Vyas S, Suthar R, Sankhyan N. Hemiconvulsion Hemiplegia Epilepsy (HHE) Syndrome after Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury. *Indian Journal of Pediatrics*. 2022;89(7):733-733.
 12. Assadeck H, Toudou Daouda M, Mamadou Z, Moussa Konate M, Hassane Djibo F, Douma Maiga D. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in Niger: A retrospective case series. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019;65:121-124.
 13. Stephens JR, Sams C. Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2017;182:399.
 14. Gong P, Karakas C, Morgan B. Child Neurology: Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy Syndrome in the Setting of COVID-19 Infection and Multisystem Inflammatory Syndrome. *Neurology*. 2022.
 15. Barcia G, Desguerre I, Carmona O, Barnerias C, Chemaly N, Gitiaux C, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome revisited: longitudinal MRI findings in 10 children. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(12):1150-1158.
 16. Welcker S, Grams A, Gizewski E, Neubauer B, Hahn A. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome with initially normal magnetic resonance imaging. *Klin Padiatr*. 2013;225(2):86-87.
 17. Zhang T, Ma J. Focal Status Epilepticus-Related Unilateral Brain Edema: Magnetic Resonance Imaging Study of Children in Southwest China. *Pediatric Neurology*. 2019;92:60-66.
 18. 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 and Development*. 2007;29(2):109-111.
 19. Ponnusamy A, Nv Moosa A. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in a child with pre-existing cerebral pathology. *Epileptic Disord*. 2017;19(2):231.
 20. van Toorn R, Janse van Rensburg P, Solomons R, Ndong AP, Schoeman JF. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in South African children: Insights from a retrospective case series. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012;16(2):142-148.
 21. 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 & Behavior*. 2018;80:184-190.
 22. Bourrous M, Lagmiri K, Amine M, Abidi M, Bouskraoui M. Le syndrome hémiconvulsion-hémiplégie-épilepsie de l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2010;23(6):322-327.
 23. Myers KA, Scheffer IE, Archer JS. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy evolving to contralateral hemi-Lennox-Gastaut-like phenotype. *Brain and Development*. 2018;40(5):425-428.
 24. Shimakawa S, Nomura S, Ogino M, Fukui M, Kashiwagi M, Tanabe T, et al. ACTH therapy on intractable epilepsy in Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy syndrome. *Brain and Development*. 2015;37(7):733-737.
 25. Kim DW, Kim KK, Chu K, Chung CK, Lee SK. Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology*. 2008;70(22 Part 2):2116.

HİPOKAMPAL SKLEROZLU MEZİAL TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ

Merve ÇAKMAK¹
Peren PERK YÜCEL²
İhsan KAFADAR³

GİRİŞ

Epileptik nöbet, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy; ILAE)' nin 2017 yılında yaptığı sınıflama ile fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı nöbetler olmak üzere üç ana başlığa ayrılmıştır.¹ Fokal epilepsiler, beyinde tek hemisferde sınırlı lokalize bir alandan kaynaklanan nöbetler olarak tanımlanmaktadır.² Çocukluk çağı epileptik nöbetlerinin %60'ını fokal nöbetler oluşturmaktadır.² Fokal epilepsilerin ise yaklaşık yarısının temporal lob kaynaklı olduğu bilinmektedir.³

Temporal lob epilepsileri (TLE) medial(mezial) ve lateral (neokortikal) temporal lob kaynaklı olma durumuna göre iki alt gruba ayrılır. Bunların arasında en yaygın olanı mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) olup *hipokampüs*, *amigdala*, *parahipokampal girus* ve *parahipokampal girusun* anterior bölgesinde yer alan *enthorinal korteks* yapılarından kaynaklanmaktadır.⁴

Mezial temporal lob epilepsilerinin etiolojisine yönelik yapılan çalışmalarda en sık sebebin hipokampal skleroz, diğer bir sık kullanılan deyiş ile mezial temporal skleroz olduğu gösterilmiştir.⁵ Bunun dışında; *perinatal başlangıçlı hasarlanma*,

kortikal migrasyon ve gelişim anomalileri, *SSS enfeksiyonları*, *yer kaplayıcı tümöral oluşumlar ve hamartomlar*, *kafa travması ve limbik ensefalit* tespit edilen diğer etiyolojik nedenler arasında yer almaktadır.⁶

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği çalışma grubu tarafından 2017-2021 yılları arasında hastaların takip ve tedavilerinin iyi yönetilebilmesi amacı ile etiyolojik, nörofizyolojik değerlendirmelerinin tipik olduğu ve özgül tedavileri bulunan **farklı yaşlarda başlayan epilepsi sendromları** tanımlanmıştır. Hipokampal sklerozlu mezial temporal lob epilepsisi (HS MTLE) bu çalışma sonrasında, **farklı yaşlarda başlayan fokal epilepsi sendromlarının** alt grubu olan **etiyojisi spesifik epilepsi sendromu** kategorisine dahil edilmiştir (Şekil1).⁷

Erişkinlerde iyi tanımlanmış olan hipokampal sklerozun eşlik ettiği mezial temporal lob epilepsisi, sklerozisi oluşturan histopatolojik değişikliklerin erken çocukluk döneminde meydana geldiğinin gösterilmesi sebebiyle çocukluk çağı epileptik sendromlarından biri olarak kabul görmektedir.⁷ Hipokampal skleroz ilişkili MTL epilepsisinin tanımı - tarihçesi, patofizyolojik bulguları, anatomik özellikleri, klinik seyri, nörogörüntüleme

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, mrvekmrcu@hotmail.com
ORCID iD: 0000-0002-0078-2167

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği,
perkperen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0778-056X

³ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği,
drkafadar@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-89484643

rol altına alınması, dirençli nöbetlere dönüşüm olur ise hastanın günlük hayatını devam ettirebilmesi ve nöropsikiyatrik gelişim sürecinin etkilenmemesi amacıyla uygun zamanda temporal loba yönelik cerrahi rezeksiyonun uygulanmasıdır.^{79,80}

PROGNOZ

Değişken yaş başlangıçlı epilepsi sendromlarından olan HS-MTLE'de klinik şikayetlerin başlangıç yaşı çoğunlukla ilk dekattan sonra, erken ergenlik dönemine denk gelmektedir. Hastalarda erişkin yaş düzeyine ulaşıldığında medikal tedaviye dirençli nöbetlerin geliştiği ve böylelikle hastaların cerrahi rezeksiyona aday olduğu bilinmektedir.

Klinik ilerleyiş kontrol altına alınmaz ise, nöbetlerin giderek daha sık hale geldiği ve her iki hastadan birine (%50) rezektif epilepsi cerrahisi modalitelerinin uygulandığı bildirilmiştir. Cerrahi tedavi genellikle nöbetleri kontrol etmede başarılı bulunmuştur ve erişkin hastalar üzerinde yapılan çalışmaların nihayetinde nöbetlerin %60-80'e varan oranlarda ortadan kalktığı bildirilmiştir.^{41,74}

Hastaların takibinde yapılan çalışmalar ışığında kötü prognostik faktörler belirlenmiş olup⁷⁶;

- » **Nöbet başlangıcının erken olması**^{81,82}
- » **Antiepileptik tedaviye yanıtın düşük olması**⁸³
- » **Nöromotor gelişim geriliğinin eşlik etmesi**⁸⁴
- » **Erken yaşta kafa travması öyküsünün varlığı**⁸¹
- » **Kadın cinsiyet**^{85,86}
- » **Bilateral hipokampal sklerozun olması**⁸¹ olarak belirlenmiştir.

Dirençli seyreden nöbetlere ikincil travmatik yaralanmalar dışında; bilişsel işlev - hafıza sorunları, psikiyatrik ve psikososyal sorunlar ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Eşlik eden bu komorbiditeler açısından HS-MTLE'nin erken tanınması ve uygun tedavinin başlanması önem arz etmektedir.

Hipokampal sklerozlu mezial temporal lob epilepsisi, ILAE tarafından değişken yaş baş-

langıçlı epilepsi sendromu sınıflamasında kabul edilen, çocukluk çağında da artan sıklıkta tespit edilmeye başlanan bir epilepsi türüdür. Klinik bulguları, elektroensefalogram değişiklikleri ve spesifik görüntüleme bulguları iyi tanımlanmış olup takiplerinde antiepileptik tedaviye dirençli nöbetler geliştirmesi sebebiyle cerrahi rezeksiyon seçeneklerine de ihtiyaç duyulabilmektedir. Hipokampal skleroz gelişiminde tetiğini çeken ana faktörün halen netleşmemiş olması sebebi ile özellikle yeni nesil genetik incelemeler ve deneysel modellerin sürece ışık tutacağı, böylece nedene yönelik yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4): 531-42.
2. Moshe SL, Perucca E, Rvlyin P, Tomson T. *Lancet*. 2015;385(9971):884-98.
3. Blair RD. Temporal lobe epilepsiy semiology. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:751510.
4. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. How well can epilepsiy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia*. 2000;41(10):1269-75.
5. Hoffmann L, Blümcke I. Neuropathology and epilepsiy surgery. *Curr. Opin. Neurol*. 2022;35(2):202-207.
6. Öztürk S, Canpolat M, Kumandaş S. Fokal ve multifokal nöbetler, fokal yapısal epilepsiler. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.96-108.
7. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsiy classification and definition of epilepsiy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1443-74.
8. Babb TL. Pathological findings in epilepsiy. Surgical treatment of the epilepsies. 1987:511-40.
9. Harvey AS, Grattan-Smith JD, Desmond PM, Chow CW, Berkovic SF. Febrile seizures and hippocampal sclerosis: frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsiy of childhood. *Pediatr Neurol*. 1995; 12:201-206.
10. Woermann FG, Vollmar C. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsiy: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009; 15:40-49.
11. Lee SB, Cho YJ, Jeon K, et al. Diagnosis of hippocampal sclerosis in children: comparison of automated brain MRI volumetry and readers of varying experience. *Am J Roentgenol*. 2021;217(1): 223-34.

12. Iniesta I. Sobre el origen del *asta de Amón*. *Neurol*. 2014;29:490-6.
13. Walther C. Hippocampal terminology: concepts, misconceptions, origins. *Endeavour*. 2002;26(2):41-4.
14. Bouchet C, Cazavieilh J. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'alienation mentale. Recherche sur la nature et le siege de ces deux maladies. *Arch Gen Med*. 1825;9:510-42.
15. Sommer W. Erkrankung des Ammonshornes als aetiologisches moment der epilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1880;10:631-75.
16. Jackson H, Beevor CE. Case of tumour of the right temporosphenoidal lobe bearing on the localisation of the sense of smell and on the interpretation of a particular variety of epilepsy. *Brain*. 1889;346-357.
17. Stauder KH. Epilepsie und Schlafenlappen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1953;104:501-520.
18. Sano K, Malamud N. Clinical significance of sclerosis of the cornu ammonis. *Arch Neurol Psychiatry*. 1953:40-53.
19. Thom M. Hippocampal sclerosis: progress since sommer. *Brain Pathol*. 2009;19: 565 - 72.
20. Songur A, Özen OA, Sarsilmaz M: Hipokampus. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2001;21(5):427-31.
21. Barr M.L., Klernam J.A. (1988). *The Human Nervous System*, 5th ed., pp:266-69. JB Lippincott Comp, Philadelphia.
22. Splittgerber R. (2019). Reticular Formation and Limbic System. In: Splittgerber R(eds). *Snell's Clinical Neuroanatomy*. 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia.
23. İzci Y, Erbaş YC : Hipokampus: yapısı ve fonksiyonları. *Türk Nöroşir Derg*. 2015;25:287-295.
24. Dekeyzer S, De Kock I, Nikoubashman O, et al. "Unforgettable"—a pictorial essay on anatomy and pathology of the hippocampus. *Insights into imaging*. 2017(4);8:199-212.
25. Seress L, Abrahám H, Horváth Z, et al. Survival of mossy cells of the hippocampal dentate gyrus in humans with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2009;111(6):1237-47.
26. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand*. 2004;109:126-31.
27. 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.
28. Du X, Usui N, Terada K, et al. Semiological and electroencephalographic features of epilepsy with amygdalar lesion. *Epilepsy Res*. 2015;111:45-53.
29. Johns P, Thom M: Epilepsy and hippocampal sclerosis: cause or effect? *ACNR*. 2008;8:16-18.
30. Pflieger L. Beobachtungen über Schrumpfung und sclerose des Ammonshornes bei Epilepsie. *Allg Z Psychiatr*. 1880;36:359-65.
31. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM: Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology*. 1999; 53:1742-48.
32. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *Br Med J*. 1991;303: 1373-76.
33. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: The FEBSTAT study. *Ann Neurol* 2014; 75(2): 178-185.
34. Knake S, Grant P.E.(2006). Magnetic resonance imaging techniques in the evaluation for epilepsy surgery. In: Wyllie E (eds). *The Treatment of Epilepsy*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
35. Gaillard WD. (2006). Metabolic and functional neuroimaging. In: Wyllie E(eds). *The Treatment of Epilepsy*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
36. Blümcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol*. 2002;12:199-211.
37. Sendrowski K, Sobaniec W: Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2013;65(3):555-65.
38. Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 1990;535:195-204.
39. Blumcke 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.
40. Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, et al. A new clinicopathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2007;113:235-44.
41. Janszky J, Janszky I, Schulz R, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain*. 2005;128(2):395-404.
42. von Lehe M, Lutz M, Kral T, Schramm J, Elger CE, Clusmann H. Correlation of health-related quality of life after surgery for mesialtemporal lobe epilepsy with two seizure outcome scales. *Epilepsy Behav*. 2006;9(1):73-82.
43. Blumcke I, Coras R, Miyata H, Ozkara C. Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathol*. 2012;22(3):402-11.
44. Mathern GW, Kuhlman PA, Mendoza D, Pretorius JK. Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differ depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56(2):199-212.
45. Thom M, Liagkouras I, Elliot KJ, et al. Reliability of patterns of hippocampal sclerosis as predictors of postsurgical outcome. *Epilepsia*. 2010;51(9):1801-8.
46. Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):34-39.
47. Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17(2):161-4.
48. Nickels KC, Wong-Kisiel LC, Moseley BD, Wirrel EC. Temporal lobe epilepsy in children, review article. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:849540.
49. Bora İ. Temporal lob epilepsisi. *Türkiye klinikleri, J Neurol-Special Topics*. 2012;5(1): 64-76.
50. Fakhoury T, Abou-Khalil B. Association of ipsilateral head turning and dystonia in temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 1995;36(11):1065-70.
51. Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesio-temporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia*. 1995;36(2):122-9.

52. Kramer RE, Lüders H, Goldstick LP, et al. Ictus emeticus: an electroclinical analysis. *Neurol.* 1988;38(7):1048–52.
53. Haspolat Ş., Yayıcı Köken Ö. (2023). Fokal epilepsilerde interiktal EEG bulguları. Editörler: Kumandaş S., Canpolat M. Kumandaş &Canpolat Pediatrik ve Neonatal EEG Atlası. Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara.
54. Mirzaa G.M., Yuskaitis C.J., Poduri A. (2017). Focal Structural Epilepsy. In: Swaiman K.F.(eds). Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice, Sixth Edition. Elsevier Inc.
55. Attal Y, Schwartz D. Assessment of subcortical source localization using deep brain activity imaging model with minimum norm operators: a MEG study. *PLoS ONE.* 2013; 8(3): e59856.
56. Dominguez, LG, Tarazi A, Valiante T, Wennberg, R. Beamforming seizures from the temporal lobe using magnetoencephalography. *CJNS.* 2023; 50(2), 201-13.
57. Cuesta P, Bruña R, Shah E, et al. (2023). An individual data-driven virtual resection model based on epileptic network dynamics in children with intractable epilepsy: a magnetoencephalography interictal activity application. *Brain Commun.* 2023;5(3):fcad168.
58. Tanoue Y, Uda T, Hoshi H, et al. Specific Oscillatory Power Changes and Their Efficacy for Determining Laterality in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Magnetoencephalographic Study. *Front. Neurol.* 2021;12:617291.
59. Knowlton RC, Laxer KD, Aminoff MJ, Roberts TPL, Wong STC, Rowley HA. Magnetoencephalography in partial epilepsy: clinical yield and localization accuracy. *Ann Neurol.* 1997;42:622-63
60. Alves IS, Coutinho AM, Vieira AP et al. Imaging aspects of the hippocampus. *RadioGraphics.* 2022;42(3): 822-40.
61. Fuerst D, Shah J, Kupsky WJ, et al. Volumetric MRI, pathological, and neuropsychological progression in hippocampal sclerosis. *Neurol.* 2001; 57:184–8.
62. Lee SB, Cho YJ, Jeon K, et al. Diagnosis of hippocampal sclerosis in children: comparison of automated brain MRI volumetry and readers of varying experience. *Am J Roentgenol.* 2021;217(1):223-34.
63. Theodore WH. Presurgical Focus Localization in Epilepsy: PET and SPECT. *Semin Nucl Med.* 2017;47(1):44–53.
64. Camacho DLA, Castillo M. MR imaging of temporal lobe epilepsy. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* 2007;28:424–36.
65. Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17(2):161–64.
66. Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain.* 2013;136(10):3140–50.
67. ILAE. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nat Commun.* 2018;9(1):5269.
68. Salzman A, Malafosse A. Genetics of temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:863702.
69. Wong JKL, Gui H, Kwok M, et al. Rare variants and de novo variants in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neurol Genet.* 2018;4.
70. Sosunov AA, Wu X, McGovern RA, et al. The mTOR pathway is activated in glial cells in mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2012;53:78–86.
71. Androsova G, Krause, R, Borghei M, et al. “Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis.” *Epilepsia.* 2017;58(10): 1734-41.
72. Blumcke I, Spreafico R. Cause matters: a neuropathological challenge to human epilepsies. *Brain Pathol.* 2012;22(3):347-49.
73. Terra-Bustamante VC, Fernandes RM, Inuzuka LM, et al. Surgically amenable epilepsies in children and adolescents: Clinical, imaging, electrophysiological, and post-surgical outcome data. *Childs Nerv Syst.* 2005;21:546-51.
74. Salanova V, Markand O, Worth R. Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. *Epilepsia.* 1999;40(10): 1417–23.
75. Earle KM, Baldwin M, Penfield W. Incisural sclerosis and temporal lobe seizures produced by hippocampal herniation at birth. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1953;69(1):27–42.
76. Chong S, Phi JH, Lee JY, et al. Surgical treatment of lesional mesial temporal lobe epilepsy. *J Epilepsy Res.* 2018;8(1):6.
77. Mohamed A, Wyllie E, Ruggieri P, et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurol.* 2001;56(12):1643–49.
78. Günbey C, Söylemezoğlu F, Bilginer B, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis and etiologic diversity in children with temporal lobectomy. *Epilepsy Behav.* 2020;112:107380.
79. Engel Jr.J., Van Ness P.C., Rasmussen T.B., Ojemann L.M. (1993). Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel Jr. J. (eds), *Surgical Treatment of Epilepsies.* Raven Press, New York.
80. Tezer FI, Akalan N, Oguz KK, et al. Predictive factors for postoperative outcome in temporal lobe epilepsy according to two different classifications. *Seizure.* 2008;17(6):549-60.
81. 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; 345(5): 311-8.
82. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1648–56.
83. Radhakrishnan A, Menon R, Thomas SV, et al. ‘Time is Brain’- How early should surgery be done in drug-resistant TLE? *Acta Neurol Scand.* 2018;138(6):531–40
84. Smyth MD, Limbrick DD, Ojemann JG, et al. Outcome following surgery for temporal lobe epilepsy with hippocampal involvement in preadolescent children: emphasis on mesial temporal sclerosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2007;106(3):205-10.
85. Rowan AJ, Overweg J, Sadikoglu S, et al. Seizure prognosis in long-stay mentally subnormal epileptic patients: interrater EEG and clinical studies. *Epilepsia.* 1980;21(3):219-26.
86. Pittau F, Bisulli F, Mai R, Fares J, Vignatelli L, Labate A. Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50:41-4.

OTOİMMUN EPİLEPSİLER

İsmail SOLMAZ¹
Bahadır KONUŞKAN²

GİRİŞ

Epilepsi tüm dünyada insanların %1'ini etkileyebilen kronik bir hastalıktır. Hastaların 1/3'ünde etyoloji net olarak aydınlatılamamıştır.^{1,2} Son yıllarda anti-nöbet ilaçlara yanıt alınamayan hastalarda nöroinflamasyon ve yeni antikorların tanımlanması ile otoimmün epilepsilerin (OİEP) farkındalığı giderek artmaktadır. OİEP'ler Uluslar Arası Epilepsi ile Savaş Derneği'nce de (ILEA) etyolojik olarak ayrımı yapılmış olan altı farklı epilepsi cinsinden biri olarak tanımlanmıştır.³ Otoimmün ensefalitin (OİEN) akut evresinde yüksek nöbet sıklığına ve status epileptikus (SE) geliştirme eğilimine rağmen, OİEN'li hastaların çoğu uzun vadede nöbetlere kalıcı bir yatkınlık geliştirmez. Bu önemli kavramdan dolayı 2020 yılında ILAE OİEN'e ikincil akut semptomatik nöbetler ve inflamasyon ortadan kalktıktan sonra yapısal anormalliklerin gelişmesi ve/veya kalıcı bir antijenik tetikleyici ile oluşan OİEP'lerin birbiri yerine kullanılmaması gerektiğini vurgulamıştır,⁴ Görülme sıklığı yılda 4/1.000.000 (5) olduğu için tüm olası sebepler dışlandıktan sonra tanının doğrulanması gerekmektedir. Popülasyon temelli bir çalışmada OİEP'nin insidansının

yılda 0.8/100.000 ve prevalansının 13.7/100.000 olduğu tahmin edilmektedir.⁵ Yapılmış olan başka bir çalışmada ise etyolojisi bilinmeyen epilepsi hastalarının %20'sinde nöron spesifik antikor pozitifliği elde edilmiş ve OİEN veya OİEP tanısı almış.^{6,7} Çocuk yaş grubunda tüm yeni başlayan epilepsilerde antikor pozitifliği %10 hastada elde edilebilmektedir.^{8,9} OİEP'lerde ilk semptom olan nöbete çok fazla odaklanılması ile birlikte otoimmün belirtilerin hastalarda gözlenmemesi OİEP'lerde geç tanıya neden olabilmektedir. Anti nöbet ilaçlara (ANİ) yanıtı olmayan SE, tedavi dirençli epilepsi durumlarında ve özellikle gerek klinik gerekse de elektrografik olarak fokal odak olması halinde OİEP tanısı düşünülmeli, immunotrapide gecikilmemelidir.

ETYOLOJİ / PATOGENEZ

İmmün sistem vücudu yabancı antijenlere karşı korumakla görevli olup, santral/periferal immün toleransta bozulma, epitop yayılması veya moleküler benzerlik gibi mekanizmalar sonucunda vücudun kendi öz antijenlerini de yabancı olarak algılayabilmekte ve otoinflamatuvar olaylar tetiklenebilmektedir. HSV-Tip 1 enfeksiyonu

¹ Doç. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, isolmaz68@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7943-9611

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, bahadirkonuskan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9845-6254

hem de BOS'dan analiz yapılması önerilmektedir. NMDAR, AMPAR ve GABA_BR için BOS'ta yapılacak analizler daha hassas iken, onkonöral ve LGI1 antikorları için serumda ki analizler daha hassastır.^{33,34} Antikorların gösterilmesi OİEN'de önemli bir biyobelirteç iken %7 vakada antikor gösterilemeyebilir.³⁵

EEG, OİEN'in yönetiminde önemli bir rol oynar. Retrospektif çalışmada, rutin EEG'de antikor-pozitif hastalar ile antikor-negatif hastalar arasında elektrografik bir fark bulunmamıştır.³⁶ OİEN'de vakalarda %75'e varan oranda EEG anormallikleri görülebilirken normal EEG sonuçları da elde olunabilir.^{33,37} Rutin EEG'de posterior dominant ritmin sürekli yavaşlaması OİEN ile ilişkilendirilmiştir,³⁸ ancak akut faz sırasında OİEN'nin yalnızca üçte birinde gözlemlenebilmektedir.³⁷ NMDAR antikor pozitif OİEN'de hastalığın progresyonu ile senkron üç farklı EEG paterni tanımlanmıştır: 1) frontal bölgelere hakim 14-20 Hz'lik beta frekansında hızlı aktivite 2) senkronize ve simetrik frontal bölgelere hakim "delta brush" olarak da isimlendirilen delta aktivitesindeki yavaşlamalar üzerine superimpoze olan beta frekansında hızlı aktiviteler, 3) genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkan ve hareket bozukluklarının da kliniğe eşlik ettiği diffüz, senkronize ve ritmik jeneralize delta aktivitesi.^{33,39} LGI1 ve CASPR2 antikor ilişkili OİEN'lerde de EEG'de bazı paternler olabileceği öngörüle NMDAR antikor ilişkili olan OİEN'de ki kadar spesifik değildir. EEG bulguları herhangi bir lokalizasyona işaret etmeyip multifokalde olabilmektedir.⁴⁰

Paraneoplastik (onkonöral antikor) antikor ilişkili OİEN/OİEP'lerde non-paraneoplastik durumlara göre malignite daha fazla izlenmektedir ve malignite taraması her hastaya yapılmalıdır. Taramada USG, BT, MRG veya PET kullanılabilir. İlk taramalarda herhangi bir tümöral yapı bulunmasa dahi 4-6 ay aralıklarla tarama tekrarı önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, Verrotti A. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Front Neurol.* 2021;12:674483.
2. Dahl-Hansen E, Koht J, Syvertsen M. Epilepsy at different ages-Etiologies in a Norwegian population. *Epilepsia Open.* 2019;4(1):176-81.
3. 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.
4. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia.* 2020;61(7):1341-51.
5. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol.* 2018;83(1):166-77.
6. Dubey D, Alqallaf A, Hays R, Freeman M, Chen K, Ding K, et al. Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology. *JAMA Neurol.* 2017;74(4):397-402.
7. Dubey D, Singh J, Britton JW, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(7):1181-9.
8. Wright S, Geerts AT, Jol-van der Zijde CM, Jacobson L, Lang B, Waters P, 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):823-31.
9. Suleiman J, Wright S, Gill D, Brilot F, Waters P, Peacock K, 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):2091-100.
10. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martinez-Heras E, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):760-72.
11. Linnoila JJ, Binnicker MJ, Majed M, Klein CJ, McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3(4):e245.
12. Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, Dalmau JO, de Ávila AL, Le DT, et al. Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. *JAMA Neurol.* 2016;73(8):928-33.
13. Cohen DA, Lopez-Chiriboga AS, Pittock SJ, Gadoth A, Zekeridou A, Boilson BA, et al. Posttransplant autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(6):e497.

14. Rüegg SJ, Jungi TW. Antibody-mediated erythrolisis and erythrophagocytosis by human monocytes, macrophages and activated macrophages. Evidence for distinction between involvement of high-affinity and low-affinity receptors for IgG by using different erythroid target cells. *Immunology*. 1988;63(3):513-20.
15. Dalakas MC. B cells in the pathophysiology of autoimmune neurological disorders: a credible therapeutic target. *Pharmacol Ther*. 2006;112(1):57-70.
16. Ehling P, Melzer N, Budde T, Meuth SG. CD8(+) T Cell-Mediated Neuronal Dysfunction and Degeneration in Limbic Encephalitis. *Front Neurol*. 2015;6:163.
17. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*. 2019;129(3):926-40.
18. Ramaswamy V, Walsh JG, Sinclair DB, Johnson E, Tang-Wai R, Wheatley BM, et al. Inflammasome induction in Rasmussen's encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis. *J Neuroinflammation*. 2013;10:152.
19. Tröscher AR, Wimmer I, Quemada-Garrido L, Köck U, Gessl D, Verberk SGS, et al. Microglial nodules provide the environment for pathogenic T cells in human encephalitis. *Acta Neuropathol*. 2019;137(4):619-35.
20. Tang C, Yang W, Luan G. Progress in pathogenesis and therapy of Rasmussen's encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2022;146(6):761-6.
21. Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):685-702.
22. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2011;69(5):892-900.
23. Varley JA, Webb AJS, Balint B, Fung VSC, Sethi KD, Tijssen MAJ, et al. The Movement disorder associated with NMDAR antibody-encephalitis is complex and characteristic: an expert video-rating study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6):724-6.
24. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, 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. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):276-86.
25. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091-8.
26. Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(2):146-53.
27. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):345-53.
28. Hacothen Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(7):748-55.
29. Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pauletto G, Valente M. Seizures, Epilepsy, and NORSE Secondary to Autoimmune Encephalitis: A Practical Guide for Clinicians. *Biomedicines*. 2022;11(1).
30. Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:219-45.
31. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*. 2005;128(Pt 3):454-71.
32. Bordonne M, Chawki MB, Doyen M, Kas A, Guedj E, Tyvaert L, Verger A. Brain (18)F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(12):3847-58.
33. Vogrig A, Joubert B, André-Obadia N, Gigli GL, Rheims S, Honnorat J. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Epilepsia*. 2019;60(8):1508-25.
34. Bien CG, Holtkamp M. "Autoimmune Epilepsy": Encephalitis With Autoantibodies for Epileptologists. *Epilepsy Curr*. 2017;17(3):134-41.
35. Graus F, Escudero D, Oleaga L, Bruna J, Villarejo-Galende A, Ballabriga J, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2018;25(8):1011-6.
36. Baysal-Kirac L, Tuzun E, Altindag E, Ekizoglu E, Kinay D, Bilgic B, et al. Are There Any Specific EEG Findings in Autoimmune Epilepsies? *Clin EEG Neurosci*. 2016;47(3):224-34.
37. Morano A, Fanella M, Cerulli Irelli E, Barone FA, Fisco G, Orlando B, et al. Seizures in autoimmune encephalitis: Findings from an EEG pooled analysis. *Seizure*. 2020;83:160-8.
38. Limotai C, Denlertchaikul C, Saraya AW, Jirasakuldej S. Predictive values and specificity of electroencephalographic findings in autoimmune encephalitis diagnosis. *Epilepsy Behav*. 2018;84:29-36.
39. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1655-67.
40. Rudzinski LA, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Britton JW. Extratemporal EEG and MRI findings in ANNA-1 (anti-Hu) encephalitis. *Epilepsy Res*. 2011;95(3):255-62.

EPİLEPSİDE TANISAL YAKLAŞIM

İsmail Hakkı AKBEYAZ¹

Dilşad TÜRKDOĞAN²

GİRİŞ

Epilepsi, yazılı kayıtların M.Ö. 4000'e kadar uzandığı dünyanın en eski tanınmış hastalıklarından biridir. Tüm yaş gruplarında, aktif epilepsisi olan bireylerin oranı (aktif nöbetleri olan veya tedavi gereksinimi olan) her 1000 kişide 4 ila 10 arasında bulunmaktadır.¹ Epilepsi, migren, inme ve Alzheimer ile ilişkili demansın ardından en sık dördüncü nörolojik hastalıktır. Yeni teşhis edilen epilepside, popülasyon içinde, çocuklar ve yaşlılar en sık görülen yaş gruplarıdır.¹

Nöbet, beyindeki anormal nöronal aktiviteden kaynaklanan geçici bir olay olarak kabul edilmektedir. Epilepsi, aşırı nöronal uyarılma ve eksik inhibisyonun dengesizliğinin neden olduğu tekrarlayan nöbetlere yatkınlık durumu olarak tanımlanmaktadır.² Nöbetlerin çok çeşitli belirti ve bulguları, farklı epilepsi türleri, epilepsi ile birlikte komorbiditelerin varlığı, nöbetlerin ve epilepsinin tanımı, sınıflandırılması, patofizyolojisi, yönetimi ve sonuçlarına ilişkin yeni kavramlar, son zamanlardaki gelişmelerle elde edilmiştir.

İlk ve tek nöbet, tetiklenmiş olabilir veya tekrarlayan nöbetlere eğilimin bir göstergesi olarak epilepsiyi temsil edebilir. Tetiklenmiş nöbet, nö-

betin akut bir durumla (ateş, travma hipoglise mi veya senkop sonrası) ilişkilendirilmesi olarak tanımlanır.³

Epilepsi, tanım olarak 2005 yılında, epileptik nöbetler üretmeye meyilli olan kalıcı merkezi sinir sistemi bozukluğu olarak kabul edilmiştir. Bu tanımlama pratikte, en az iki tetiklenmemiş nöbetin en az 24 saat arayla meydana gelmesi olarak yorumlanmaktadır.⁴ Uluslararası Epilepsiye Karşı Savaş Ligi (ILAE), en az iki tetiklenmemiş nöbet kriterlerini karşılamayan özel durumlar için tanımları değiştiren yeni tanımlama yapmıştır.

Sonuç olarak ILAE 2015 yılındaki en son tanımlamasında, epilepsinin aşağıdaki koşullardan birini karşılayan bir beyin hastalığı olarak kabul edilmesini önermiştir:

1. En az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbetin >24 saat arayla meydana gelmesi,
2. Bir tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet ve önmüzdeki 10 yıl içinde iki tetiklenmemiş nöbet sonrası genel nüks riskine benzer nöbet olasılığı (en az %60)
3. Bir epileptik sendromun tanısının konulması.⁴

Epileptik nöbetlerin tanınması ve epileptik sendromların doğru sınıflandırılması, hastalığın uygun yönetimi ve prognoz için önemlidir. Epilep-

¹ Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., hakkakiakbeyaz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6400-2775

² Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., dturkdogan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6607-5860

KAYNAKLAR

1. World Health Organization [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>].
2. Giourou E, Stavropoulou-Deli A, Giannakopoulou A, Kostopoulos GK, Koutroumanidis M. Introduction to Epilepsy and Related Brain Disorders. In: Voros NS, Antonopoulos CP, editors. *Cyberphysical Systems for Epilepsy and Related Brain Disorders: Multi-parametric Monitoring and Analysis for Diagnosis and Optimal Disease Management*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 11-38.
3. Pearl PL. Overview of Seizures and Epilepsy in Children. In: Swaiman KF, editor. *Swaiman's Pediatric Neurology*. Sixth Edition: Elsevier; 2017.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
5. Panayiotopoulos CP. Clinical Aspects of the Diagnosis of Epileptic Seizures and Epileptic Syndromes. In: Panayiotopoulos CP, editor. *The Epilepsies*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005.
6. Alper K, Gates J, Rowan A. Non-epileptic seizures as a paradigm for research on historical theories of conversion. *Non-epileptic seizures Boston: Butterworth Heinemann*. 2000:285-94.
7. Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav*. 2003;4(3):205-16.
8. Francis P, Baker GA. Non-epileptic attack disorder (NEAD): a comprehensive review. *Seizure*. 1999;8(1):53-61.
9. Fernandez-Alvarez E, Aicardi J. *Movement disorders in children*: Cambridge University Press; 2001.
10. Foldvary N. Sleep and Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2002;4(2):129-35.
11. Barthlen GM, Stacy C. Dyssomnias, parasomnias, and sleep disorders associated with medical and psychiatric diseases. *Mt Sinai J Med*. 1994;61(2):139-59.
12. Bourgeois B. The relationship between sleep and epilepsy in children. *Semin Pediatr Neurol*. 1996;3(1):29-35.
13. Li BU. Cyclic vomiting syndrome: age-old syndrome and new insights. *Semin Pediatr Neurol*. 2001;8(1):13-21.
14. Meadow R. Different interpretations of Munchausen Syndrome by Proxy. *Child Abuse Negl*. 2002;26(5):501-8.
15. Stephenson JB. Anoxic seizures: self-terminating syncopes. *Epileptic Disord*. 2001;3(1):3-6.
16. Stephenson JB. *Fits and faints*: Cambridge University Press; 1990.
17. Stephenson J, Brenningstall G, Steer C, et al. Anoxic-epileptic seizures: home video recordings of epileptic seizures induced by syncopes. *Epileptic Disord*. 2004;6(1):15-9.
18. Stephenson JB. Differentiating convulsive syncope and epilepsy. *Ann Intern Med*. 1992;116(9):777-8.
19. Panayiotopoulos C. Reflex seizures and reflex epilepsies. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*: Bladon Medical Publishing; 2005.
20. Panayiotopoulos C. Clinical aspects of the diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes. *The epilepsies: Seizures, syndromes and management*: Bladon Medical Publishing; 2005.
21. Lempert T, von Brevern M. The eye movements of syncope. *Neurology*. 1996;46(4):1086-8.
22. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol*. 1994;36(2):233-7.
23. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology*. 1996;46(6):1499-507.
24. Alper K, Devinsky O, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Psychiatric classification of nonconversion nonepileptic seizures. *Arch Neurol*. 1995;52(2):199-201.
25. de Timary P, Fouchet P, Sylin M, et al. Non-epileptic seizures: delayed diagnosis in patients presenting with electroencephalographic (EEG) or clinical signs of epileptic seizures. *Seizure*. 2002;11(3):193-7.
26. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Lennox-Gastaut syndrome. *Aicardi's Epilepsy in Children 3rd ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*. 2004:38-50.
27. Borusiak P, Zilbauer M, Jenke AC. Prevalence of epileptiform discharges in healthy children--new data from a prospective study using digital EEG. *Epilepsia*. 2010;51(7):1185-8.
28. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology*. 2000;55(5):616-23.
29. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147-53.
30. Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung YS, U PK, Kumari Y, Shaikh MF. Treatment, Therapy and Management of Metabolic Epilepsy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3).
31. Pohlmann-Eden B. *Conceptual relevance of new-onset epilepsy*. Wiley Online Library; 2011. p. 1-6.
32. Striano P, Minassian BA. From Genetic Testing to Precision Medicine in Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2020;17(2):609-15.
33. Guerrini R, Balestrini S, Wirrell EC, Walker MC. Monogenic Epilepsies: Disease Mechanisms, Clinical Phenotypes, and Targeted Therapies. *Neurology*. 2021;97(17):817-31.
34. Dunn P, Albury CL, Maksemous N, Benton MC, Sutherland HG, Smith RA, et al. Next Generation Sequencing Methods for Diagnosis of Epilepsy Syndromes. *Front Genet*. 2018;9:20.
35. Møller RS, Dahl HA, Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15(12):1531-8.
36. Orsini A, Zara F, Striano P. Recent advances in epilepsy genetics. *Neurosci Lett*. 2018;667:4-9.

37. Stevelink R, Campbell C, Chen S, et al. GWAS meta-analysis of over 29,000 people with epilepsy identifies 26 risk loci and subtype-specific genetic architecture. *Nature Genetics*. 2023;55(9):1471-82.
38. Shimizu H, Morimoto Y, Yamamoto N, Tayama T, Ozawa H, Imamura A. Overlap between epilepsy and neurodevelopmental disorders: Insights from clinical and genetic studies. *Exon Publications*. 2022:41-54.
39. Regalia G, Onorati F, Lai M, Caborni C, Picard RW. Multimodal wrist-worn devices for seizure detection and advancing research: Focus on the Empatica wristbands. *Epilepsy Res*. 2019;153:79-82.
40. Onorati F, Regalia G, Caborni C, et al. Multicenter clinical assessment of improved wearable multimodal convulsive seizure detectors. *Epilepsia*. 2017;58(11):1870-9.
41. Gombolay GY, Gopalan N, Bernasconi A, et al. Review of Machine Learning and Artificial Intelligence (ML/AI) for the Pediatric Neurologist. *Pediatr Neurol*. 2023;141:42-51.
42. Tang J, El Atrache R, Yu S, et al. Seizure detection using wearable sensors and machine learning: Setting a benchmark. *Epilepsia*. 2021;62(8):1807-19.
43. Yu S, El Atrache R, Tang J, et al. Artificial Intelligence Enhanced Epileptic Seizure Detection from Wearables. *Epilepsia*. 2023.
44. Beniczky S, Ryvlin P. Standards for testing and clinical validation of seizure detection devices. *Epilepsia*. 2018;59 Suppl 1:9-13.

EPİLEPSİDE NÖROGÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Fadime GÜVEN¹

GİRİŞ

Nöbet, nöronal fonksiyonda aşırı anormal nöronal aktiviteden kaynaklanan paroksizmal bozukluk olarak tanımlanır. Nöronal eksitasyon ve inhibisyon arasındaki denge bozularak hiperekstabil bir durum oluşur. Epilepsi ise akut sistemik ya da nörolojik bozukluk olmaksızın spontan gelişen tekrarlayan nöbetlerin bulunduğu kronik durumu belirtir.¹ Nöronlarda ani, geçici, anormal, senkronize elektrik deşarjı olarak tanımlanmaktadır. Geçici ve istemsiz motor aktivite-bilinç kaybı ile his değişiklikleri söz konusudur. Status epileptikus ise 30 dk süren ve iyileşme olmadan ardışık iki veya daha fazla tekrar eden epileptik atağı tanımlar.¹

İnsanların hayatın bir döneminde nöbet geçirme olasılığı %10 iken bunun epilepsiye dönüşme ihtimali %2 olarak bildirilmektedir. Çocuklarda insidans erişkinlerden yüksektir. Olguların yaklaşık %70'i antiepileptik tedaviye yanıt verirken; %30 olgu medikal tedaviye dirençli olup bu grupta fonksiyonel nörocerrahi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Epilepsi ve epilepsi sendromları jeneralize veya fokal-parsiyel formda karşımıza çıkabilmek-

tedir. Beynin bir bölgesinden başlayanlar parsiyel ya da fokal, her iki hemisferden aynı anda köken alanlar ise jeneralize olarak tanımlanabilir. Jeneralize nöbetlerde yapısal lezyon ve bilinç kaybı nispeten nadirdir. Medikal tedaviye çoğunlukla yanıt verir. Parsiyel-fokal epilepside yapısal lezyon olasılığı yüksek olup; basit formda bilinç kaybı görülmezken kompleks formda bilinç kaybı eşlik etmektedir. Fokal nöbetler başka bölgelere yayılabilir ve sekonder jeneralize olabilir.²

Özellikle antiepileptiklere dirençli fokal nöbetlerin olduğu olgularda nöbetleri tetikleyen beyin parankiminin cerrahi olarak çıkarılması gereklidir. Cerrahi öncesi etiyolojinin belirlenmesinde görüntüleme yöntemleri oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

Epilepsinin öncelikli nedenleri, nöbetlerin başlama yaşına göre farklıdır:

Süt çocuğu döneminde (0-2 yaş) epilepsi sebral anoksi, doğumsal metabolizma bozuklukları, gelişimsel anomaliler, infeksiyon ve fakomatozlar nedeniyle olabilirken; 3-20 yaşlar arasındaki nedenleri ise daha ziyade gelişimsel anomaliler, fakomatozlar, infeksiyon, hippokampal skleroz, travma, vasküler malformasyonlar ve primer jeneralize nöbetler olarak sınıflandı-

¹ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., fadimefil@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-9598-8458

su protonlarının dokudaki difüzyonunda artış ya da azalma DAG ile görüntülenebilir. Difüzyon görüntüleri dokuların T2 özelliğini de içerir ve dokudaki difüzyon artış ya da azalmasını 'apparent diffusion coefficient' (ADC) haritası belirler. ADC haritasında normal parankime göre azalmış değerler difüzyon kısıtlılığını, artmış değerler ise difüzyon artışını gösterir.^{37,38} Jeneralize tonik-klonik nöbet ya da status epilepticus (SE)'lu hastalarda periiktal dönemde kortikal gri cevher, subkortikal beyaz cevher ve hippokampüste artmış T2 relaksasyon süresi-sinyal intensitesi, şişme ve hacim artışı, uzamış T1-relaksasyon süresi-sinyal kaybı, giral kontrast tutulumu görülebilmektedir.³⁹ Kronik temporal lob epilepsi (TLE)'lerinde nöron kaybı ve mikrokistik komponenti de bulunan gliozis ekstraselüler kompartmandaki su hareketinin (difüzyon) artmasına neden olarak, yüksek ADC değerleri verir.

Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (PAG)

PAG'da intravenöz yoldan yaklaşık 5 ml/sn hızla gadolinyum içeren paramanyetik kontrast maddelerin verilmesini takiben mikrokapiller düzeye ulaşan kontrast maddenin çevre dokuda oluşturduğu manyetik duyarlılığa bağlı oluşan T2* serilerde belirgin sinyal kaybından faydalanılır.⁴⁰ Buna göre ilgili dokudaki göreceli kan akım hızı ve hacmi, ortalama geçiş zamanı ve maksimum kontrastlanma zamanı gibi parametrelerin renk kodlu haritaları elde edilebilir. Ayrıca 'arterial spin labeling' (ASL) tekniği belirlenen kesit düzeyine henüz girmemiş protonların işaretlenerek daha önce tanımlanan tekniktekinin aksine dokuya nüfuz edebilen kanlanmayı gösterebilmekte ve serebral kan akım hızını da belirleyebilmektedir.⁴⁰ PAG genellikle FDG-PET bulguları ile paralellik göstermektedir. FDG-PET'den daha ucuz olması, radyasyon içermemesi ve yüksek spasyal rezolüsyon sayesinde lezyon lokalizasyonunun daha net yapılabilmesine olanak verir.

Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

MRS spesifik beyin metabolitlerinin in vivo noninvaziv ölçümlerine olanak veren özel bir incelemedir. MRS N-asetil-aspartate (NAA) yoluyla nöronal/aksonal dansite, fonksiyon, canlılık konusunda, kolin (Cho) aracılığıyla membran yıkım-yapım hızında artış ve myelinizasyon, kreatin (Cr) ile kreatinin ve fosfokreatinlerin miktarı ve enerji metabolizması, laktat ile aerobik solunumda yetersizlik, artmış enerji ihtiyacı ve mitokondriyal disfonksiyon, siklik şeker alkolü olan miyoinositol (MI) ile astrositozis-gliozis hakkında bilgi edinilebilmektedir. Kısa eko zamanlı (TE:20-44ms) MRS ile özellikle epilepsi çalışmalarında üzerinde durulan glutamat başta olmak üzere daha fazla metabolit incelenebilir. Epilepsi hastalarında genellikle azalmış NAA, artmış Cho, Cr ve MI sinyali elde edilir ki, bu bulguların histopatolojik karşılığı nöronal hücre miktarının ya da fonksiyonunun azalmış, membran bütünlüğü ve yapısında değişiklikler ve glial hücre sayısının artmış olmasıdır.⁴¹ Farklı tipte kortikal malformasyon anomalileri farklı seviyelerde NAA düşüklüğü göstermektedir.⁴² Kortikal displazilerde anormal sinaptik bağlantılar içeren anormal nöronlar azalmış NAA düzeyini açıklar. Nöronların matür olduğu, migrasyon sonrası bozukluktan kaynaklanan polimikrogride ise NAA konsantrasyonları normal veya hafif anormal izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Oğuz KK. Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics 2008;1 (3):69-85.
2. Bronen RA. Epilepsy: the role for MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1992;159:1165-74.
3. Holmes MD, Wilensky AJ, Ojemann GA, Ojemann LM. Hippocampal or neocortical lesions on magnetic resonance imaging do not necessarily indicate site of ictal onsets in partial epilepsy. Ann Neurol 1999;45:461-5.
4. Bronen RA, Fulbright RK, Spencer DD, et al. Refractory epilepsy: comparison of MR imaging, CT, and histopathologic findings in 117 patients. Radiology. 1996; 201(1):97-105.

5. Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, et al. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain*. 2009; 132:2785–2797.
6. 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(9):1750–1756.
7. Cendes F. Neuroimaging in investigation of patients with epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2011; 17(12):1962–1974.
8. Bastos AC, Comeau R, Andermann F, et al. Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear multiplanar reformatting from three dimensional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1999; 46:88–94.
9. Colombo N, Salamon N, Raybaud C, et al. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord*. 2009; 11:194–205.
10. Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, et al. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2014; 128:21–37.
11. Quig M, Bertram EH, Jackson T, Laws E. Volumetric magnetic resonance imaging evidence of bilateral hippocampal atrophy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38: 588-94.
12. Cendes F, Cook MJ, Watson C, et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology* 1995;45:2058-64.
13. Saavalainen T, Jutila L, Mervaala E, et al. Temporal antero-inferior encephalocele: an underrecognized etiology of temporal lobe epilepsy? *Neurology*. 2015; 85(17):1467–1474.
14. Baulac M, De Grissac N, Hasboun D, et al. Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: magnetic resonance imaging and clinical aspects. *Ann Neurol* 1998;44:223-33.
15. Bronen RA, Fullbright RK, Spencer DD, et al. MR characteristics of neoplasms and vascular malformations associated with epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1153-62.
16. Rivera PP, Willinsky RA. Intracranial cavernous malformations. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:27-40.
17. Pinker K, Stavrou I, Szomolanyi P, et al. Improved preoperative evaluation of cerebral cavernomas by high field, high-resolution susceptibility-weighted magnetic resonance imaging at 3 Tesla: comparison with standard (1.5 T) magnetic resonance imaging and correlation with histopathological findings—preliminary results. *Invest Radiol* 2007;42: 346-51.
18. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*. 2012; 135:1348–1369.
19. Blumcke 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; 52:158–174.
20. Montenegro MA, Cendes F, Lopes-Cendes I, et al. The clinical spectrum of malformations of cortical development. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65(2A):196–20.
21. Pisano T, Barkovich AJ, Leventer RJ, et al. Peritrigonal and temporo-occipital heterotopia with corpus callosum and cerebellar dysgenesis. *Neurology*. 2012; 79:1244–1251.
22. Kuzniecky R. Magnetic resonance imaging in cerebral developmental malformations and epilepsy. In: Cascino GD, Jack CJ, eds. *Neuro imaging in epilepsy: principles and practice*. New ton (MA): Butter worth-Heinemann; 1996. p.51-63.
23. Koh S, Jayakar P, Dunoyer C, et al. Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia*. 2000; 41(9):1206–1213.
24. Osborn, AG, Salzman, KL., Barkovich, AJ., editors. *Diagnostic Imaging: Brain*. 2nd. Philadelphia: Amirsys/Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
25. Wang DD, Blumcke I, Coras R, et al. Sturge-Weber syndrome is associated with cortical dysplasia ILAE type IIIc and excessive hypertrophic pyramidal neurons in brain resections for intractable epilepsy. *Brain Pathol*. 2015; 25(3):248–255.
26. Lin DD, Barker PB, Hatfield LA, Comi AM. Dynamic MR perfusion and proton MR spectroscopic imaging in Sturge-Weber syndrome: correlation with neurological symptoms. *J Magn Reson Imaging* 2006;24: 274-81.
27. Oguz KK, Senturk S, Ozturk A, Anlar B, Topcu M, Cila A. Impact of recent seizures on cerebral blood flow in patients with Sturge-Weber syndrome: study of 2 cases. *J Child Neurol* 2007;22:617-20.
28. Blumcke I, Aronica E, Urbach H, et al. A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. *Acta Neuropathol*. 2014; 128(1):39–54.
29. Thom M, Blumcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated tumors. *Brain Pathol*. 2012; 22(3): 350–379.
30. Lee Y, Van Tassel P, Bruner JM, et al. Juvenile pilocytic astrocytomas: CT and MR imaging characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:363-70.
31. Provanzale J. Comparison of patient age with MR imaging features of gangliogliomas. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:859-62.
32. Willmore LJ. Posttraumatic epilepsy: cellular mechanisms and implications for treatment. *Epilepsia* 2003; 44(suppl 10):11-7.
33. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 2003;44 (Suppl 10)11-17.
34. Barkovich AJ, Truwit CL. Brain damage from perinatal asphyxia: correlation of MR findings with gestational age. *AJNR*. 1990; 11:1087–1096.
35. Teixeira RA, Li LM, Santos SL, et al. Early development destructive brain lesions and their relationship to epilepsy and hippocampal damage. *Brain Dev*. 2003; 25(8):560–570.
36. Mittal S, Mittal M, Montes JL, et al. Hypothalamic hamartomas. Part 1. Clinical, neuroimaging, and neurophysiological characteristics. *Neurosurg Focus*. 2013; 34.
37. Roley HA, Grant PE, Roberts TPL. Diffusion MR imaging. Theory and applications. *Neuroimaging Clin North Am* 1999; 9:343-61.

38. Ebisu T, Naruse S, Horikawa Y, Ueda S, Tanaka C. Discrimination between different types of white matter edema with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:863-8.
39. Kim JA, Chung JI, Yoon PH, Kim DI, Chung TS, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: Periictal Diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22: 1149-60.
40. Alsop D, Detre J. Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology* 1998;208:410-6.
41. Kuzniecky R, Hugg JW, Hetherington H, Butterworth E, Bilir E, et al. Relative utility of 1H spectroscopic imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998;51:66-71.
42. Kuzniecky RI, et al. Proton MRSI at 4.1 T in patients with malformations of cortical development. *Neurology* 1997;48:1018-24.

EPİLEPSİ TEDAVİSİNİN TEMEL İLKELERİ, ANTİNÖBET TEDAVİ BAŞLAMA - KESME PRENSİPLERİ

Recep Kamil KILIÇ¹
Tuğba HİRFANOĞLU²

GİRİŞ

Epilepsi, çeşitli etiyojileri olan ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize nörolojik bozukluktur. Antinöbet ilaçların (ANİ) seçimi ve yönetimi, hastanın yaşam kalitesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir.¹⁻² Bu derlemede, ANİ tedavisine başlama ve sonlandırma süreçlerinin kritik yönleri tartışılmaktadır.

NE ZAMAN TEDAVİ BAŞLANMALIDIR?

The Multicentre Study of Early Epilepsy and Single Seizures çalışmasında; birinci nöbetten sonra ANİ başlanmasının, tedavisiz veya gecikmiş tedaviye kıyasla ikinci bir nöbet riskini azalttığını göstermektedir.³ Ayrıca, ikinci nöbete kadar geçen süreyi de artırmıştır (hazard oranı 1.3, %95 güven aralığı 1.1'den 1.6).³ Bu durum aynı zamanda nöbetlerin iki yıllık remisyonuna ulaşma süresini de azaltmıştır (P=0.023).² İlk nöbet sonrası nöbetin tekrarlama riski yüksek olan hasta gruplarına tedavi başlamak önemlidir (Tablo 1).⁴ Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Ligi (ILAE) tarafından önerilen yeni pratik klinik epilepsi tanımı, sonraki 10

yıl içinde, iki unprovake nöbet sonrası genel tekrarlama riski ($\geq\%60$) ile “benzer bir daha nöbet geçirme olasılığı” olanlar ya da önceki tanımda olduğu gibi, 24 saatten fazla arayla iki unprovake nöbet geçiren hastalardır.³ Epilepsi tanımının gözden geçirilmesinin önemli bir sonucu, özellikle konvülsiyon olmayan konvülsiyonla karışabilen çeşitli klinik durumların ortadan kaldırılması ve altta yatan nedenin belirlenmesi için uygun araştırmaların yapılmasıdır (Tablo 2 ve 3).

Epilepsi tanısı konan hastalara özellikle ileri nöbetlerin ciddi morbidite veya mortaliteye neden olabileceği durumlarda ANİ tedavi önerilir.³ Bu standart önerinin altında, iki unprovake nöbetin ardından dört yıl içinde nöbet tekrarlama riskinin %73 (%95 güven aralığı %59'dan %87'ye) olduğu yatmaktadır. ILAE tarafından tanımlanan idiyopatik veya kriptojenik nöbetlerle karşılaştırıldığında, bilinen bir nedeni olan hastalarda üçüncü nöbet riski neredeyse iki kat daha yüksektir.^{3,4} Epilepsi tanısı belirsizse, ANİ başlamak yerine daha fazla değerlendirme yapmak, örneğin elektroensefalografi (EEG) takibi yapmak veya bekleyip gözlem yapmak yaklaşımı en iyisi olabilmektedir.^{4,5}

¹ Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., recepamil09@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2523-6450

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., tugbahirfanoglu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8375-0063

ki bilgidir. Ani ANİ kesiminin her zaman nöbet tekrarlama riskini barındırdığı ve hatta uzamış nöbetlere veya status epileptikus gelişimine yol açabileceği bilinmektedir. ANİ kesimi genellikle altı hafta ile üç ay arasında kademeli olarak gerçekleştirilir.^{3,38,39} Politerapi alan hastalarda, bir seferde yalnızca bir ilaç kesilmesi tercih edilir.³⁵

Epilepsi Cerrahisi Uygulanan Hastalarda ANİ Kesme Prensipleri

Yukarıdaki öneriler, epilepsi cerrahisinden sonra nöbet remisyonuna ulaşan hastalarda ANİ kesilmesi için de geçerlidir.⁴⁰ Epilepsi cerrahisi, cerrahi adaylarının prognozunu önemli ölçüde iyileştirir. Cerrahi sonrası nöbetsizlik oranları epilepsinin etiyojisine, cerrahinin tipine ve lokalizasyonuna, hasta yaşı ve takip süresine bağlı olarak %50-80 aralığında değişebilmektedir.^{40,41} Epilepsi cerrahisi sonrası ANİ tedavisinin en az bir veya iki yıl süreyle devam ettirilmesi, genellikle cerrahi dışı kohortlardaki ANİ kesme protokolleri temel alınarak önerilmektedir.⁴¹ Ayrıca, başarılı epilepsi cerrahisi sonrasında, monoterapiye kıyasla dükoterapinin nöbet kontrolünü sürdürmek için tercih edilebileceği bazı yayınlarda önerilmiştir.⁴² Bu da, cerrahi remisyon sonrasında tüm hastalarda ANİ tedavisinin kesilmesinin uygun olup olmadığı sorusunu ortaya çıkarmaktadır.

Antinöbet ilaç tedavisi altında veya epilepsi cerrahisi sonrası nöbetsiz hale gelmiş hastalarda, ANİ kesiminin uzun vadeli nöbet sonuçları üzerinde negatif bir etkisi olduğuna dair somut bir kanıt bulunmamaktadır.⁴³ İlaçların kesilmesi, esasında medikal olarak tedavi edilen hastalarda epileptik patolojinin doğal seyrini ortaya çıkarır ve gerçek postoperatif sonucun anlaşılmasını sağlar.^{42,43} Mevcut verilere göre, rekürrens riski, büyük ölçüde epilepsi sendromunun klinik özelliklerinden veya cerrahi prosedürün ilgili epileptojenik serebral ağları elimine etmedeki başarısızlığından kaynaklanırken, ANİ kesilmesi ve bu kesimin zamanlaması bu riski belirleyici faktörler olarak görülmemektedir.⁴

Sonuç olarak epilepsi tedavisinde ANİ yönetimi, hastanın özgün ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmelidir. İlaç seçimi, dozaj ayarlamaları ve tedavinin sonlandırılması, multidisipliner bir yaklaşımla, hasta merkezli bir bakış açısıyla ele alınmalıdır. İlk kez nöbet geçirmiş hastalarda, eğer nörolojik muayene, kranial görüntüleme ve EEG normal bulgular sunuyor ve ailede epilepsi öyküsü mevcut değilse, ANİ tedavisine derhal başlanması önerilmez. Jeneralize tonik-klonik nöbetler veya 5-9 yaş aralığındaki nöbet başlangıcı gibi durumlar ve SeLECTS gibi bazı benign fokal epilepsilerde nadiren görülen nöbetler, hastanın ilaçsız izlenmesine olanak tanır. ANİ kesimi, 3 ile 12 ay arasında bir periyotta, dozu kademeli olarak azaltarak gerçekleştirilmelidir. Eğer birden fazla ilaç kullanılıyorsa, bu ilaçlar sırasıyla tek tek kesilmelidir. Epilepsi cerrahisi geçirmiş hastalarda da aynı prensipler takip edilmelidir. İlaç kesme kararı, nöbet tekrarı riskini arttırabilecek faktörler dikkate alınarak ve aileyle durum detaylıca tartışıldıktan sonra hasta bazlı olarak alınmalıdır. Bu süreçlerin etkin yönetimi, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir.

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;46:470-2.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
3. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the mess trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317-22.
4. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*. 2014 Feb 28;348:g254. doi: 10.1136/bmj.g254. PMID: 24583319.
5. DiMario FJ Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13 (4):208-21.
6. 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.

7. Fejerman N. Nonepileptic disorders imitating generalized idiopathic epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(9):80-3.
8. Orivoli S, Facini C, Pisani F. Paroxysmal nonepileptic motor phenomena in newborn. *Brain Dev*. 2015;37(9):833-9.
9. Canpolat M, Acer H, Kumandaş S. Nonepileptik paroksizmal olaylar. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.210-31.
10. Panayiotopoulos CD, *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*, 2010. Springer Healthcare Ltd.
11. Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: options and limitations. *Epilepsy Behav* 2009;15:56-65.
12. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:757-76.
13. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:553-64.
14. Abou-Khalil B, Schmidt D. Antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. In: Stefan H, Theodore WH, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol 108. *Epilepsy part II: treatment*. Elsevier 2012:723-39.
15. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure - Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003;60(2): 166-75.
16. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011;52:657-78.
17. Meyer AC, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2010;88:260-6.
18. WHO. Disease control priorities related to mental, neurological, developmental and substance abuse disorders.2006. www.who.int/mental_health/publications/financing/disease_control_priorities_mental_neurological_disorders/en/index.html
19. Editorial. Epilepsy must become a higher priority in Europe. *Lancet Neurol* 2010;9:941.
20. Abou-Khalil B, Schmidt D. Antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. In: Stefan H, Theodore WH, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol 108. *Epilepsy part II: treatment*. Elsevier 2012:723-39.
21. Conway J, Kriel R, Birnbaum AJSK, Ashwal S, Ferriero DM. *Pediatric Neurology: Principles*, Mosby PteP. Antiepileptic drug therapy in children. 2006:1105-30.
22. Shinnar S, O'Dell C. Treatment decisions in childhood seizures. *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy: Demos Publications*, New York. 1993.p.215-21.
23. Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2002;17(2):2-8.
24. Jones KEA, Howells R, Mallick AA, Paul SP, Dey I. NICE guideline review: Epilepsies in children, young people and adults NG217. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2023 Dec;108(6):416-421. doi: 10.1136/archdisc-hild-2022-324427. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37339862.
25. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276062; PMCID: PMC5386840.
26. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug Saf* 2012;35:519-33.
27. Löscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1-23.
28. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*2008;49:1239-76.
29. Camfield P, Camfield CJE. When is it safe to discontinue AED treatment. 2008;49:25-8.
30. Hixson JDJ. Stopping antiepileptic drugs: when and why? 2010;12(5):434-42.
31. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(2).
32. Güngör O, Canpolat M, Kumandaş S. Çocuklarda antiepileptik başlama ve kesme ilkeleri. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.162-7.
33. Bouma PAD, Bovenkerk AC, Westendorp RGJ, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: A meta-analysis. *Neurology*. 1997; (2):430-7.
34. Dryżałowski P, Józwiak S, Franckiewicz M, Strzelecka JJ Ninp. Benign epilepsy with centrotemporal spikes-Current concepts of diagnosis and treatment. 2018
35. Lossius M, Alftad K, Aaberg KM, Nakken KOJT-fdNltfpm, ny raekke. Discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: when and how? 2017;137(6):451-4.
36. vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D, et al. Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. 2017;58(7):1244-50.
37. Das CP, Sawhney IMS, Lal V, Prabhakar S. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neurology India*. 2000;48(4):357-60.
38. American Academy of Neurology Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients-summary statement. *Neurology* 1996;47:600-2.
39. Bonnett LJ, Shukralla A, Tudur-Smith C, Williamson PR, Marson AG. Seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal and the implications for driving: further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study and a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1328-33.

40. Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 2004;45:179-86.
41. Braun KP, Schmidt D. Stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Curr Opin Neurol.* 2014 Apr;27(2):219-26.
42. Zeng TF, An DM, Li JM, Li YH, Chen L, Hong Z, et al. Evaluation of different antiepileptic drug strategies in medically refractory epilepsy patients following epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2012;101:14-21.
43. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007;130:334-45.

GEÇMİŞTEN GELECEĞE EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE ANTİNÖBET İLAÇLAR

Recep Kamil KILIÇ¹
Tuğba HİRFANOĞLU²

GİRİŞ

Epilepsi dünya nüfusunun %1'ini etkileyen kronik bir hastalıktır.¹ Gelişmiş ülkelerde çocuklarda epilepsi prevalansının 3-7/1000 olup ve Dünya Sağlık Örgütü'nün çalışmalarında ise epilepsi prevalansının 9-22/1000 olduğu ifade edilmektedir.^{1,2}

Antinöbet ilaçlar; sodyum, potasyum veya kalsiyum iyon kanallarına müdahale ederek, ek-sitatör nörotransmitter salınımını veya işlevini azaltarak veya GABAerjik inhibisyonu artırarak uyarılabilirliği azaltırlar.³ Çoğu ilacın birden fazla etki mekanizması vardır ve epilepsideki etkinliklerinden sorumlu mekanizma genellikle tam olarak anlaşılammamaktadır.⁴ Sodyum kanallarında etki gösteren ilaçlar genellikle fokal nöbetlere karşı etkilidir.⁵ T-tipi kalsiyum kanallarında etki gösteren ilaçlar ise absans nöbetlerine karşı etkilidir.⁶ Felbamat, valproat, topiramet, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, fenitoin, rufinamid, lakozamid ve zonisamid gibi ilaçlar voltaj-bağımlı sodyum kanallarını bloke eder.⁷ Talamus bölgesinde bulunan T-tipi kalsiyum kanalları ise valproat, zonisamid ve etosüksimid tarafından bloke edilir.⁸ Gabapentin, pregabalin, lamotrigin ve felbamat gibi ilaçlar voltaj-bağımlı

kalsiyum kanallarını inhibe eder.⁹ N-tipi kalsiyum kanalları ise levetirasetam tarafından inhibe edilir. Ezogabin/retigabin, KCNQ/Kv7 voltaj-bağımlı potasyum kanallarını açar (Tablo 1).¹⁰

Tarihsel açıdan antinöbet ilaçlar birinci, ikinci ve üçüncü kuşak olarak üç gruba ayrılmıştır. (Şekil 1); İlk grup, 1857'de Sir Charles Locock tarafından potasyum bromürün kullanılmaya başlanmış ve barbitüratlar bunu takip etmiştir. İkinci grup ise; benzodiazepin grubu ilaçların yanında valproik asit ve karbamazepindir. Son kuşak ise 20. yüzyılın sonlarında raflarda yerini almaya başlamıştır.^{11,12}

Bu derlemede antinöbet ilaçları nöbet etki mekanizmaları üzerinden gruplandırılıp sunulacaktır. Ayrıca tüm ilaçlar aynı formatta yazılmış olup, kolay ulaşılır ve anlaşılır şekilde okunması amaçlanmıştır.

EKSİTASYONU ENGELLEYEN İLAÇLAR

Sodyum Kanal Üzerinden Eksitasyonu Engelleyen Antinöbet İlaçlar

Epilepsi patofizyolojisinde başlıca rol oynayan aşırı nöronal eksitabileden sorumlu sodyum kanalları üzerinden etkili ilaçlardır.⁷

¹ Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., recepkanil09@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2523-6450

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., tugbahirfanoglu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8375-0063

hipertansiyon, enfeksiyonlar, iritabilite, kardiyak semptomlar, hipokalemi ve subdural hematoma sayılabilir.

Kanabinoid^{6, 12,17,18,22,40-42}

Moleküler Yapı: Cannabis sativadan elde edilen fitokanabinoidlerden biridir.

Farmakokinetik: Lipofilik yapıda olduğu için oral biyoyararlanımı düşüktür (%6). CYP3A4 ile karaciğerde metabolize olur.

Etki Mekanizması: Birçok etki mekanizması üzerinden etki edebilen kanabinoidler özellikle endokanabinoid reseptörü CB1 bağlanarak ve yetim (orphan) GPR55 reseptörüne bağlanıp bloke eder. Ayrıca intraselüler kalsiyum düzeyini de modüle eder.

Endikasyon: 2 yaş üzeri çocuklarda Dravet Sendromu ve Lennox-Gastaut Sendromunda adjuvan terapi olarak kullanılabilir. Ayrıca son zamanlarda tuberosklerozda da kullanımı önerilmektedir.

Dozajlama: 2,5 mg/kg günde iki kez olacak şekilde başlanıp haftalık artışlarla 10-20 mg/kg/gün kadar çıkılabilir.

Yan Etkiler: Somnolans, sedasyon, iştahsızlık, kilo kaybı, uyku bozukluğu, iritabilite, diyare ve ALT/AST düzeylerinde artışa neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother.* 2006;6(3):397-406.
2. Hauser WA, Banerjee PN. Epidemiology of epilepsy in children. In: Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE, eds. *Pediatric Epilepsy*. 3rd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2008.p. 147-64.
3. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:553-64.
4. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:757-76
5. Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: options and limitations. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1): 56-65.
6. Katzung Bertram G. *Basic and Clinical Pharmacology* The McGraw-Hill Companies, Lange Medical Publications, 2012
7. 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.*
8. Vajda FJ, Eadie MJ. The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. *Epileptic Disord* 2014;16(4):395Y408. doi:10.1684/epd. 2014.0704.
9. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Disc* 2010;9:68-82.
10. Orhan G, Wuttke TV, Nies AT, Schwab M, Lerche H. Retigabine/Ezogabine, a KCNQ/K(V)7 channel opener: pharmacological and clinical data. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Aug;13(12):1807-16.
11. Panayiotopoulos CP. *Pharmacopoeia*. In: Cole H, Lemmens N, eds. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*, 2nd Edition, London: Springer Publication. 2009;565-627
12. Schachter SC. Antiseizure drugs: mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. Garcia P, ed. *Up To Date*. 2018.
13. Gupta M, Tripp J. Phenytoin. [Updated 2020 Jul. 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
14. Cloyd JC, Gummit RJ, McLain W. Status epilepticus. The role of intravenous phenytoin. *JAMA*.1980; 244: 1479-1481.
15. Anderson RJ. The little compound that could: How phenytoin changed drug discovery and development. *Mol Interv* 2009; 9(5): 208-14.
16. Patsalos P, N, Bourgeois B. F. D, *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs*, Second Edition, Cambridge University Press, 2014
17. Continuum MM. *American Academy of Neurology* 2019;25(2, epilepsy):508-536.
18. Vossler D. G, Weingarten M, the American Epilepsy Society Treatments Committee, *Current Review in Clinical Science*, American Epilepsy Society, www.aesnet.org, 2018
19. Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Mintzer S. Carbamazepine, Oxcarbazepine, and Eslicarbazepine. *Treatment of Epilepsy, Principles and Practice*. Sixth ed. Wyllie E, Philadelphia; Wolters Kluwer. 2015;615-26.
20. Biton V, Di Memmo J, Shukla R, et al. Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav.* 2010;19:352
21. Ramaratnam S, Panebianco M, Marson AG. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, Food and Drug Administration (FDA) 2016. labelling information. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
22. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2004;62:1252.

23. Biton V. Rufinamide. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr, eds. *The treatment of epilepsy*, 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell. 2009; 647-55.
24. Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. *Pediatr Drugs*. 2001;3:379-403
25. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res*. 1998;29:147-54.
26. Bawden HN, Camfield CS, Camfield PR, Cunningham C, Darwish H, Dooley JM, et al. The cognitive and behavioural effects of clobazam and Standard monotherapy are comparable. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999;33:133-43
27. Sattar S, Saha SK, Paveen F, Banu LA, Momen A, Ahmed AU, et al. Intermittent prophylaxis of recurrent febrile seizures with clobazam versus diazepam. *Myensingh Med J*. 2014;23(4):676-85
28. Sills GJ, Patsalos PN, Butler E, Forrest G, Ratnaraj N, Brodie MJ. Visual field constriction: accumulation of vigabatrin but not tiagabine in the retina. *Neurology*. 2001;57: 196-200.
29. 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.
30. 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.
31. Holmes, Gregory L. and Pearl, Phillip L. Gabapentin and pregabalin pellock's pediatric epilepsy new york: springer publishing company;2017 p. 815—826.
32. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010; 362:790-9.
33. Cho YJ, Heo K, Kim WJ, et al. Long-term efficacy and tolerability of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: an observational study. *Epilepsia*. 2009;50:1910
34. Wirrel E, Ho AW, Hamiwka L. Sulthiame therapy for continuous spike and wave in slow-wave sleep. *Pediatr Neurol*. 2006;35: 204-8.
35. Lerman P, Nussbaum E. The use of sulthiame in myoclonic epilepsy of childhood and adolescence. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1975;60: 7-12.
36. Lim LL, Foldvary N, Mascha E, Lee J. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 2001;43:746-9.
37. 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.
38. 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
39. 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.
40. Huizenga MN, Fureman BE, Soltész, Stella N. Proceedings of the Epilepsy Foundation's 2017 Cannabinoids in Epilepsy Therapy Workshop. *Epilepsy Behav*. 2018;85:237-42.
41. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270-8.
42. Zuberi S, Devinsky O, Patel A, Cross JH, Villaneuva v, Wirrell EC, et al. Cannabidiol (CBD) significantly decreases drop and total seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): Results of a dose-ranging, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE3). 32nd International Epilepsy Congress; Barcelona, Spain *Epilepsia*. in press. 2017.

EPİLEPSİLERDE İMMUNMODÜLATUAR TEDAVİ SEÇENEKLERİ

İsmail SOLMAZ¹

GİRİŞ

Otoimmün epilepsilerin (OİEP) tedavisi için randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Tedavi genellikle vaka serilerinin sonuçları ve uzman görüşüne dayanmaktadır. OİEP'lerin erken dönemde tanınması ve erken dönemde tedavi verilmesi engelliği azaltmada en önemli basamaktır.¹ İmmunoterapi, kanser gibi immun tetikleyicilerin ortadan kaldırılması ve antinöbet ilaç (ANİ) kullanımı tedavinin üç ana temel ögesidir. Atak döneminde ilk tercih intavenöz metilprednizolon (İVMP) olmalıdır. Hızlı progrese olan vakalarda intravenöz immunglobülin (İVİG), plazma değişim (PD) gibi tedavilerde kullanılabilir. Bu tedaviler izole tek başına veya PD+İVMP, İVMP+İVİG şeklinde hastalığın şiddetine göre ikili kombinasyonlar şeklinde de kullanılabilir. Paraneoplastik OİEP'lerde antikor aracılı bir inflamasyon olmayıp direkt hücre içi antijenlere karşı hücre aracılı inflamasyon olduğu için İVİG etkisizdir.^{2,3} Antikor titresi yüksek olan hastalarda ilk tedavi seçininde PD daha efektif olabilir.⁴ Atak tedavisinde kullanılan ajanların tedavi doz şemesi, etki mekanizması, yan etki profili Tablo 1'de verilmiştir.

OİEP'lerde steroid gibi ilaçların yan etkilerinden kaçınma, hastalığın ilerlemesini ve nüksetmesini önlemek idame tedavisinin ana hedefleridir. İlk atak tedavisinden 2-3 hafta geçmesine rağmen klinik iyileşme yoksa ritüksimab (RTX) siklofosfamid (CTX) gibi ajanlar ile tedaviye başlanması gerekmektedir. Antikor ilişkili OİEP'lerde RTX ilk tedavi seçeneği olabilirken², hücre içi antijenlere karşı gelişen hücre aracılı inflamasyonda CTX ilk tedavi seçeneği olmalıdır.⁵ Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde RITE2 skoru önem arz etmektedir. RITE skoru ≥ 7 olup eken dönemde tedavi başlananlarda yüz güldürücü sonuçlar alınabilirken RITE2 skoru < 7 olup tedavi direnci olan vakalarda olabilmektedir. Nöronal antikor durumuna göre tedavi direnci değişebilmektedir.^{6,7}

Rasmussen Ensefaleiti (RE) gibi epleptik sendromlardan otoimmün olduğu düşünülen ancak net olarak antikor tayin edilemeyen ve ANİ'lara iyi yanıt alınamayan hastalarda immunoterapi uygulanabilir. Sikluslar halinde İVMP veya İVİG, PD, RTX, tacrolimus veya azatiopürin kullanılacak immunoterapi ajanlarındandır. Çaresiz kalınan vakalarda erken dönemde hemisferotomi uygulanması önerilmektedir.

¹ Doç. Dr., Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, isolmaz68@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7943-9611

KAYNAKLAR

- Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek AM, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*. 2014;82(18):1578-86.
- Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):757-68.
- Sechi E, Flanagan EP. Antibody-Mediated Autoimmune Diseases of the CNS: Challenges and Approaches to Diagnosis and Management. *Front Neurol*. 2021;12:673339.
- Jiang Y, Tian X, Gu Y, Li F, Wang X. Application of Plasma Exchange in Steroid-Responsive Encephalopathy. *Front Immunol*. 2019;10:324.
- Macher S, Zimprich F, De Simoni D, Höftberger R, Rommer PS. Management of Autoimmune Encephalitis: An Observational Monocentric Study of 38 Patients. *Front Immunol*. 2018;9:2708.
- Dubey D, Singh J, Britton JW, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(7):1181-9.
- Dubey D, Kothapalli N, McKeon A, Flanagan EP, Lennon VA, Klein CJ, et al. Predictors of neural-specific autoantibodies and immunotherapy response in patients with cognitive dysfunction. *J Neuroimmunol*. 2018;323:62-72.
- Hachiya Y, Uruha A, Kasai-Yoshida E, Shimoda K, Sato-Shirai I, Kumada S, et al. Rituximab ameliorates anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis by removal of short-lived plasmablasts. *J Neuroimmunol*. 2013;265(1-2):128-30.
- Mahévas M, Michel M, Weill JC, Reynaud CA. Long-lived plasma cells in autoimmunity: lessons from B-cell depleting therapy. *Front Immunol*. 2013;4:494.
- Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(1):44-52.
- Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1352-63.
- The EXTINGUISH Trial of Inebilizumab in NMDAR Encephalitis (EXTINGUISH). Accessed 4 May 2021. 2020;https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372615.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295.
- Cassese G, Arce S, Hauser AE, Lehnert K, Moewes B, Mostarac M, et al. Plasma cell survival is mediated by synergistic effects of cytokines and adhesion-dependent signals. *J Immunol*. 2003;171(4):1684-90.
- Jourdan M, Cren M, Robert N, Bolloré K, Fest T, Duperray C, et al. IL-6 supports the generation of human long-lived plasma cells in combination with either APRIL or stromal cell-soluble factors. *Leukemia*. 2014;28(8):1647-56.
- Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):824-32.
- Vezzani A, Moneta D, Conti M, Richichi C, Ravizza T, De Luigi A, et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(21):11534-9.
- Noe FM, Polascheck N, Frigerio F, Bankstahl M, Ravizza T, Marchini S, et al. Pharmacological blockade of IL-1 β /IL-1 receptor type 1 axis during epileptogenesis provides neuroprotection in two rat models of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2013;59:183-93.
- Choi CH, Ma SH, Ma KK, Leung H, Mok VC. Super-refractory status epilepticus in autoimmune encephalitis treated with interleukin-1 receptor antagonist, anakinra. *Epileptic Disord*. 2021;23(3):500-5.
- Costagliola G, Depietri G, Michev A, Riva A, Foidelli T, Savasta S, et al. Targeting Inflammatory Mediators in Epilepsy: A Systematic Review of Its Molecular Basis and Clinical Applications. *Front Neurol*. 2022;13:741244.
- Pellegrin S, Baldeweg T, Pujar S, D'Arco F, Cantalupo G, Varadkar S, Cross JH. Immunomodulation With Azathioprine Therapy in Rasmussen Syndrome: A Multimodal Evaluation. *Neurology*. 2021;96(2):e267-e79.
- Hao XS, Wang JT, Chen C, Hao YP, Liang JM, Liu SY. Effectiveness of Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Pediatric Anti-NMDAR Encephalitis: A Retrospective Analysis of 6 Cases. *Front Neurol*. 2020;11:584446.
- Nosadini M, Mohammad SS, Toldo I, Sartori S, Dale RC. Mycophenolate mofetil, azathioprine and methotrexate usage in paediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic literature review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(1):7-18.

EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE MEDİKAL KETOJENİK DİYET

Tayyar TAYFUN¹

Fırat CAN²

Aycan ÜNALP³

GİRİŞ

Epilepsi, çocuklarda en sık rastlanan nörolojik hastalık olup, toplumda yaygınlığı %0.5-1 arasında bildirilmiştir.^{1,2} Epilepsi hastalarında epilepsinin tipine göre seçilen antinöbet ilaçlar (ANI) birinci tedavi seçeneğidir. Hastaların yaklaşık üçte biri, iki veya daha fazla ANI'nın, tek tek veya birlikte, maksimum doz ve uygun sürede kullanılmasına rağmen, nöbetlerin devam ettiği, ilaca dirençli epilepsi (İDE) grubunu oluşturur.³ Ketojenik diyet tedavisi (KDT), nöbetlerin kontrol altına alınmaması olarak tanımlanan İDE'de, bir "son tedavi seçeneği" olarak düşünülmektedir. Ancak etkinliği göz önüne alındığında, KDT'nin, dirençli epilepsi tedavisinde daha erken kullanılması önerilmektedir.^{4,5,6}

Ketojenik Diyet Tedavisinin Uygulanmasının Önerildiği Hastalıklar:

KDT'nin büyümeyi etkileyebileceği düşünüldüğünden, iki yaşın altındaki çocuklarda geçmişte kullanılmıyordu. Ancak günümüzde, iki yaşın altındaki hasta grubunda da KDT güvenle önerilmektedir.^{7,8,9}

Glukoz transporter protein 1 eksikliği sendromu (GLUT-1DS) ve pirüvat dehidrogenaz eksikliğinde (PDHD) tanı konduğu andan itibaren KDT başlanmalıdır. Bu hastalıklarda KDT birinci tedavi seçeneğidir.^{10,11,12,13}

Miyoklonik epilepsiler, özellikle Dravet sendromu¹⁴ ve miyoklonik-atonik epilepsi (Doose sendromu) KDT'ne iyi yanıt vermektedir.^{15,16,17} West sendromu (infantil spazm) olan bebeklerde, kortikosteroidlere ve vigabatrine dirençli olanlar için KD oldukça faydalı olabilir.^{18,19} KDT'nin tuberosklerozda faydalı olduğunu gösteren farklı epilepsi merkezlerine ait yayınlar bulunmaktadır.^{20,21,22} Ateşli enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu (FIRES),^{23,24,25,26} formül mama ile beslenen dirençli epilepsi hastası çocuklar,^{27,28} Ohtahara sendromu,^{29,30,31} süper refrakter status epileptikus,^{23,25,32,33} mitokondriyal kompleks 1 eksikliği^{30,34} ve Angelman sendromu^{35,36} KDT nin faydalı olduğu diğer hastalıklardır.⁶ (Tablo 1)

Ancak, özellikle FIRES ve status epileptikus için, tedavinin erken aşamalarında KDT'nin benzer faydalar sağlayıp sağlamayacağı konusunda daha fazla araştırma yapılması gerektiği bildirilmiştir.⁶

¹ Uzm. Dr., SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nörolojisi Bölümü, tayyartayfun@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0003-2370-7607

² Uzm. Dr., SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nörolojisi Bölümü, firatcan121@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8775-6254

³ Prof. Dr., SBU İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., SBU Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nörolojisi Bölümü, aycanunalp67@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3611-5059

Kardiyomiyopati ve uzun QT sendromu, KD uygulanan hastalarda nadir görülen komplikasyonlardır.^{70,71,88,89} KDT uygulanan hastalarda, tarama amaçlı rutin EKG önerilmemektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu açısından, valproat kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.^{75,90, 91}

KDT'nin Kesilmesi

KDT'nin kesilme zamanı, çocuğun diyetine yanıtına göre değişkenlik gösterir. KDT'nin etkisi hızlı başlar genellikle nöbetler üzerindeki olumlu etkisi ilk 1-2 hafta içinde oluşur.⁹² Üç ay sonunda nöbetler üzerinde bir etki görülmediyse, KDT'nin faydalı olmadığına karar verilerek diyetten son verilir.⁶

Eğer çocukta nöbet kontrolü >%50 ise, KD genellikle 2 yılın ardından kesilir. Ancak nöbetler büyük oranda azalmış ve yan etkiler tolere edilebilir ise, iki yıldan daha uzun bir süre devam ettirilebilir. Özellikle Glut-1 eksikliği, piruvat dehidrogenaz eksikliği gibi hastalığı olan çocuklarda, uzun süreli KDT uygulanabilir. KDT yoğun bakım koşullarında ani olarak kesilebilmektedir. Ancak normal koşullarda her 2 haftada bir, yağlılık oranı düşürülerek, 2-3 ay içinde kesilir. KDT'nin kesilmeden önce, EEG çekilmesi tavsiye edilir. Kesim sonrası nöbetlerin yeniden başlama olasılığı %20 civarındadır.⁹³ Rekürrens riski, EEG'de epileptik anormallikler, nörogörüntüleme yapısal anormallikler olan ve tüberosklerozis tanısı konulan çocuklarda daha yüksektir.^{6,93}

KAYNAKLAR

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88:296-303.
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;19:271-274.
3. Sillanpaa M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006;129:617-624.
4. 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.
5. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005;65:1810-1812.
6. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3:175-192.
7. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. The ketogenic diet in infants—Advantages of early use. *Epilepsy Res* 2015;116:53-58.
8. 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.
9. 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.
10. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, et al. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016; 35:83.
11. Sofou K, Dahlin M, Hallbook T, et al. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:237-245.
12. Guzin Y., Yilmaz U. (2021). Epilepsi Tedavisinde Ketojenik Diyet Uygulamaları ve Etkinliği. In: Yilmaz U., Unalp A. (eds) Çocukluk çağı epilepsilerinde Ketojenik Diyet Tedavisi. Akademisyen Kitabevi, Ankara. 2021. ss: 45-56.
13. Karaoglu P. (2021). Ketojenik Diyetin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları. In: Yilmaz U., Unalp A. (eds) Çocukluk çağı epilepsilerinde Ketojenik Diyet Tedavisi. Akademisyen Kitabevi, Ankara. 2021. ss: 31-44.
14. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome-Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res* 2015;109:81-89.
15. Oguni H, Tanaka T, Hayashi, et al. Treatment and long term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002;33:122-132 .
16. Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the children's hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007;48:1703-1707.
17. Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D, et al. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord* 2006;8:151-155.
18. Eun SH, Kang HC, Kim DW, et al. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev* 2006;28:566-571
19. 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.
20. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005;46:1684-1686.
21. Coppola G, Klepper J, Ammendola E, et al. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with

- reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:148-151.
22. Kossoff EH, Turner Z, Bergey GK. Home-guided use of the ketogenic diet in a patient for over twenty years. *Pediatr Neurol*; 36:424-425.
 23. Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011;52:e185-e189
 24. Millichap JJ, Millichap JG. Ketogenic diet as preferred treatment of FIRES. *Pediatr Neurol Briefs* 2015;29:3.
 25. 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;51:2033-2037.
 26. Singh RK, Joshi SM, Potter DM, et al. Cognitive outcomes in febril infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2014;134:e1431-e1435.
 27. Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol* 2005;32:81-83.
 28. Kossoff EH, McGrogan JR, Freeman JM. Benefits of an all-liquid ketogenic diet. *Epilepsia* 2004;45:1163.
 29. Sivaraju A, Nussbaum I, Cardoza CS, et al. Substantial and sustained seizure reduction with ketogenic diet in a patient with Ohtahara syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015;3:43-45.
 30. Seo JH, Lee YM, Lee JS, et al. A case of Ohtahara syndrome with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. *Brain Dev* 2010;32:253-257.
 31. Ishii M, Shimono M, Senju A, et al. The ketogenic diet as an effective treatment for Ohtahara syndrome. *No To Hattatsu* 2011;43:47-50.
 32. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014;82:665-670.
 33. Caraballo R, Darra F, Reyes G, et al. The ketogenic diet in patients with myoclonic status in non-progressive encephalopathy. *Seizure* 2017;51:1-5.
 34. Kang HC, Lee YM, Kim HD, et al. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 2007;48:82-88.
 35. Grocott OR, Herrington KS, Pfeifer HH, et al. Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav* 2017;68:45-50.
 36. Evangelidou A, Doulioglou V, Haidopoulou K, et al. Ketogenic diet in a patient with Angelman syndrome. *Pediatr Int* 2010;52:831-834.
 37. Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, et al. A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res* 2006;69:129-134.
 38. Liebhaber GM, Riemann E, Baumeister FA. Ketogenic diet in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2003;18:74-75.
 39. Giampietro PF, Schowalter DB, Merchant S, et al. Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome. *Childs Nerv Syst* 2006;22:320-324.
 40. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka LM, et al. Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 1999;14:696-701.
 41. Bautista RE. The use of the ketogenic diet in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Seizure* 2003;12:175-177.
 42. Swoboda KJ, Specht L, Jones HR, et al. Infantile phosphofructokinase deficiency with arthrogyryposis: clinical benefit of a ketogenic diet. *J Pediatr* 1997;131:932-934.
 43. Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Rokicki D, et al. Neurologic presentation, diagnostics, and therapeutic insights in a severe case of adenylosuccinate lyase deficiency. *J Child Neurology* 2012;27:645-649.
 44. Busch V, Gempel K, Hack A, et al. Treatment of glycogenosis type V with ketogenic diet. *Ann Neurol* 2005;58:341.
 45. Kossoff EH, Henry BJ, Cervenka MC. Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26:162-164.
 46. Lim Z, Wong K, Olson HE, et al. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia* 2017;58:1415-1422.
 47. Caraballo R, Noli D, Cachia P. Epilepsy of infancy with migrating focal seizures: three patients treated with the ketogenic diet. *Epileptic Disord* 2015;17:194-197.
 48. Groomes LB, Pyzik PL, Turner Z, et al. Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets? *J Child Neurol* 2011;26:160-165.
 49. Kelley SA, Kossoff EH. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? *Epilepsy Res* 2016;127:339-343.
 50. Stainman RS, Turner Z, Rubenstein JE, et al. Decreased relative efficacy of the ketogenic diet for children with surgically approachable epilepsy. *Seizure* 2007;16:615-619.
 51. Unalp A. Çocukluk çağı epilepsilerinde ketojenik diyet uygulamaları. *Izmir Dr. Behcet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2017;7:169-177.
 52. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, et al. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 1989;1:145-151.
 53. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1109-1117.
 54. Kang HC, Lee HS, You SJ, et al. Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:182-186.
 55. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, et al. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav* 2007;10:432-436.
 56. Bansal S, Cramp L, Blalock D, et al. The ketogenic diet: initiation at goal calories versus gradual caloric advancement. *Pediatr Neurol* 2014;50:26-30.
 57. 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.

58. Wirrell EC, Darwish HZ, Williams-Dyjur C, et al. Is a fast necessary when initiating the ketogenic diet? *J Child Neurol* 2002;17:179–182.
59. Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al. Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? *Epilepsia* 2007;48:77–81.
60. Dahlin MG, Beck OM, Amark PE. Plasma levels of antiepileptic drugs in children on the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2006;35:6–10.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Huttenlocher P. Ketonemia and seizures: Metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 1976;10:536–540.
68. 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.
69. 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.
70. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, et al. Selenium deficiency with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003;44:618–620.
71. Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, et al. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2008;39:429–431.
72. Sirikonda NS, Patten WD, Phillips JR, et al. Ketogenic diet: rapid onset of selenium deficiency-induced cardiac decompensation. *Pediatr Cardiol* 2012;33:834–838.
73. Benn A, Swan CHJ, Cooke WT, et al. Effect of intraluminal pH on the absorption of pteroylmonoglutamic acid. *British Med J* 1971;1:148–150.
74. Lin A, Turner Z, Doerrer SC, et al. Complications during ketogenic diet initiation: prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes. *Pediatr Neurol* 2017;68:35–39.
75. 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.
76. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure* 2011;20:640–645.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:796–802.
82. 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.
83. 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.
84. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, et al. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002;43:1168–1171.
85. 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.
86. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatric Nephrol* 2000;15:125–128.
87. Guzin Y, Yilmaz U, Devrim F, Dincel N, Unalp A. Kidney Stones in Epileptic Children Receiving Ketogenic Diet: Frequency and Risk Factors. *Neuropediatrics*. 2023 Oct;54(5):308-314.
88. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, et al. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology* 2000;54:2328–2330.
89. Sharma S, Gulati S. The ketogenic diet and the QT interval. *J Clin Neurosci* 2012;18:181–182.
90. Stevens CE, Turner Z, Kossoff EH. Hepatic dysfunction as a complication of combined ketogenic diet and valproic acid. *Pediatr Neurol* 2016;54:82–84.
91. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, et al. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* 1998;39:744–748.
92. Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, et al. When do seizures improve with the ketogenic diet? *Epilepsia* 2008;49:329–333.
93. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007;48:187–190.

KONU 1 PEDIATRİK EPİLEPSİ CERRAHİSİ İÇİN HASTA SEÇİMİ VE ZAMANLAMA

Ceren GÜNBEY¹
Güzide TURANLI²

PEDIATRİK EPİLEPSİ CERRAHİSİ İÇİN HASTA SEÇİMİ

Epilepsi çocukluk çağında en sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin ışığında (*International League Against Epilepsy, ILAE*) güncel önerileri nöbet tipine, epilepsi sendromuna uygun seçilmiş ve hastanın tolere edebildiği en az iki nöbet önleme ilacına (NÖİ) yanıt vermeyen hastaların ilaca dirençli epilepsi olarak sınıflanır.¹ Yeni nesil NÖİ'nin sayısı son yıllarda artmıştır, bununla birlikte hastaların yaklaşık 1/3'ünde nöbet kontrolü sağlanamamaktadır.² Bu hasta grubunun ileri epilepsi merkezlerine yönlendirilmesi, tanının ve tedavinin gözden geçirilmesi ve hastaların ilaç dışı tedaviler için değerlendirilmesi önerilir.³ Epilepsi merkezlerinde hasta ileri teknolojiler ışığında değerlendirilir, bu merkezler tıbbi tedavinin düzenlenmesine, somatik, bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik birlikteliklerin ele alınmasına katkı sağlar.⁴

İlaç dışı tedaviler arasında çocuk hastalarda epilepsi cerrahisi uygun hastalarda güvenliğini ve başarısını kanıtlamış bir seçenektir, buna rağmen bu hastaların epilepsi cerrahisi açısından değer-

lendirilmek üzere yönlendirilme oranları yeterli değildir.⁵ ILAE özellikle çocukluk çağı epilepsi sendromlarının çeşitliliği ve kontrol edilemeyen nöbetlerin bilişsel ve davranışsal gelişim üzerindeki etkisi, anti-nöbet ilaçların geniş yan etki profili nedeniyle, ilaca dirençli epilepsisi olan çocukların ileri merkezlere vakit kaybetmeden yönlendirilmesini önermektedir.⁶ Erken yaşlarda yapılan cerrahinin bilişsel ve psikiyatrik birliktelikler üzerine olumlu etkisinin yanı sıra yaşam kalitesini de arttırdığı gösterilmiştir.⁷ Çünkü epilepsi cerrahisi seçilmiş hasta grubunda nöbetsizlik ve NÖİ azaltılması/kesilmesi şansını verir. Alta yatan etiyolojiye göre epilepsi cerrahisinin başarısı değişir, genel olarak çocukların yaklaşık %40-%50'sinde uzun dönemde nöbetsizlik sağlanmaktadır, bu oran temporal rezeksiyonlarda %80'lere yaklaşmaktadır.^{8,9}

İlaç Dirençli Epilepsiye Neden Olan ve Cerrahi Tedavi Açısından Değerlendirilmesi Gereken Etiyolojiler

Fokal ilaca dirençli epilepsiye neden olan etiyolojiler ve hemisferik sendromlar epilepsi cerrahisi

¹ Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD., cerengunbey06@gmail.com, ORCID iD:0000-0003-2244-828X

² Prof. Dr., Biruni Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD., guzideturanli@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2509-4651

KAYNAKLAR

1. 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 Jun;51(6):1069-77.
2. 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 Mar 1;75(3):279-86.
3. 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 Feb;121(1):241-57.
4. Jehi L, Jette N, Kwon CS, et al. Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: Expert Consensus Recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2022 Oct;63(10):2491-506.
5. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, et al. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1639-47.
6. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006 Jun;47(6):952-9.
7. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 2014 Nov;13(11):1114-26.
8. Widjaja E, Jain P, Demoe L, Guttmann A, Tomlinson G, Sander B. Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery: Systematic review and meta-analyses. *Neurology*. 2020 Feb 18;94(7):311-21.
9. Englot DJ, Rolston JD, Wang DD, Sun PP, Chang EF, Augustine KI. Seizure outcomes after temporal lobectomy in pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr*. 2013 Aug;12(2):134-41.
10. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1648-56.
11. Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, Mikati MA. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part II: Approach to specific epilepsy syndromes and etiologies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 Mar;13(2):115-27.
12. 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.
13. Stafstrom CE. Assessing the behavioral and cognitive effects of seizures on the developing brain. *Prog Brain Res*. 2002;135:377-90.
14. Holmes GL. Effect of Seizures on the Developing Brain and Cognition. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 May;23(2):120-6.
15. Sugano H, Arai H. Epilepsy surgery for pediatric epilepsy: optimal timing of surgical intervention. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(5):399-406.
16. Mateos-Aparicio P, Rodriguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:66.
17. Iwasaki M, Iijima K, Kawashima T, et al. Epilepsy surgery in children under 3 years of age: surgical and developmental outcomes. *J Neurosurg Pediatr*. 2021 Aug 13;28(4):395-403.
18. Baca CB, Vickrey BG, Vassar S, et al. Time to pediatric epilepsy surgery is related to disease severity and non-clinical factors. *Neurology*. 2013 Mar 26;80(13):1231-9.
19. Lamberink HJ, Boshuisen K, van Rijen PC, Gosselaar PH, Braun KP, Dutch Collaborative Epilepsy Surgery P. Changing profiles of pediatric epilepsy surgery candidates over time: A nationwide single-center experience from 1990 to 2011. *Epilepsia*. 2015 May;56(5):717-25.
20. Günbey C, Bilginer B, Oğuz KK, et al. Lesional resective epilepsy surgery in childhood: Comparison of two decades and long-term seizure outcome from a single center. *Epilepsy Res*. 2022 Mar;181:106882.
21. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006 Jun;47(6):952-9.
22. Pressler RM, Seri S, Kane N, et al. Consensus-based guidelines for Video EEG monitoring in the pre-surgical evaluation of children with epilepsy in the UK. *Seizure*. 2017 Aug;50:6-11.
23. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2147-53.
24. Spencer D. MRI (minimum recommended imaging) in epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2014 Sep;14(5):261-3.
25. Baxendale S, Wilson SJ, Baker GA, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults. *Epileptic Disord*. 2019 Jun 1;21(3):221-34.
26. Baumgartner C, Koren JP, Britto-Arias M, Zoche L, Pirker S. Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery. *F1000Res*. 2019;8.
27. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9):1683-700.
28. Goldstein HE, Youngerman BE, Shao B, et al. Safety and efficacy of stereoelectroencephalography in pediatric focal epilepsy: a single-center experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2018 Oct;22(4):444-52.

KONU 2 EPİLEPSİ CERRAHİSİNE HAZIRLIKTA İLK AŞAMA VE NON-İNVAZİF TETKİKLERLE DEĞERLENDİRME

2.1. Yüzey Elektrotları İle Uzun Süreli Video-EEG Monitorizasyonu

Tuğba HİRFANOĞLU¹

UZUN SÜRELİ VIDEO EEG MONİTORİZASYONUN (UVEM) YERİ VE ÖNEMİ¹⁻⁴⁶

Epilepsi toplumda %1-2 oranında görülmektedir. Çocukluk çağı epilepsilerinde dirençli epilepsi oranı %20-30'dur. Tekrarlayan nöbet aktivitesinin özellikle küçük bebeklik ve erken çocukluk döneminde gelişmekte olan beyine ciddi hasar bırakıcı etkilerinin olduğu pek çok klinik ve laboratuvar çalışmasında gösterilmiştir. Bu nedenle epilepsi tedavisindeki en önemli amaç olabildiğince nöbet sayısının azaltarak dirençli nöbetleri engellemek ve beyin hasarını en aza indirmektir. Dirençli epilepsi tedavisi seçenekleri arasında olan epilepsi cerrahisi son yıllarda gittikçe artan şekilde önem kazanmaya başlanmıştır. Epilepsi cerrahisinde amaç nöbet kontrolünün sağlanması; ideal olarak da nöbetlerin ortadan kaldırılması, ilaç ve nöbetlerden doğabilecek yan etkilerin en aza indirilmesi ve daha iyi bir yaşam kalitesi düzeyi sağlamaktır.^{1,3}

Çocuklarda epilepsi cerrahisi yetişkin dönemi epilepsi cerrahi konseptinden oldukça farklı olup

çocukluk dönemi fonksiyonel plastisite, apopitozis, cerrahinin gelişmekte olan beyine etkisi, pediatrik epilepsi sendromları, cerrahi öncesi ve sonrası psikososyal faktörler ve olası komplikasyonlar cerrahiye hazırlık aşamasında göz önüne alınması gereken önemli özelliklerdir. Bu konu ile ilgili yapılan çoğu çalışma yetişkinlere benzer özellik gösteren adolesan dönemini kapsamakta, küçük çocuk ve bebeklik dönemi ile ilgili az ve sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır.²

Çocukluk çağında dirençli-lokalizasyon ilişkili epilepsi grubu heterojen özellik göstermektedir.¹⁶ Erken bebeklik ve çocukluk döneminde maturasyonun hızlı olması nedeni ile nöbetlerin klinik semiyolojisi, elektorencefalografi (EEG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri oldukça kompleks bir gelişim ve evrim süreci göstermektedir. Hemisferik ya da unilateral fokal etiyolojisi olan pediatrik hastalar jeneralize nöbet ve EEG paternleri, hızlı yayılım gösteren elektroklinik özellikler, progresif nörolojik hastalık ve bilateral konjenital beyin sendromu özellikleri gösterebilmektedir.^{4,6,7}

¹ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., tugbahirfanoglu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8375-0063

lenmesi ('Excell', 'Word', vb) yapılarak prosedür sonlandırılır. ^{28, 36, 39}

KAYNAKLAR

- Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, Mikati MA. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13:102-114.
- Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW; International League against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47:952-959.
- Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern BW; ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008;49:146-155.
- Tatum WO, Mani J, Jin K, Halford JJ, Gloss D, Fahoum F, Maillard L, Mothersill I, Beniczky S. Minimum standards for inpatient long-term video-EEG monitoring: A clinical practice guideline of the international league against epilepsy and international federation of clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol.* 2022 Feb;134:111-128.
- Go C, Snead OC 3rd. Pharmacologically intractable epilepsy in children: diagnosis and preoperative evaluation. *Neurosurg Focus* 2008;25:E2:1-7.
- Porter BE. Neurogenesis and epilepsy in the developing brain. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 5:50-54.
- Aroniadou-Anderjaska V, Fritsch B, Qashu F, Braga MF. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;78:102-116.
- Langfitt JT, Wiebe S. Early surgical treatment for epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2008;21:179-183
- Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, Mikati MA. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part II: Approach to specific epilepsy syndromes and etiologies. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:115-127.
- Laurent A, Arzimanoglou A. Cognitive impairments in children with nonidiopathic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(Suppl. 2):99-102.
- Ray A, Wyllie E. Treatment options and paradigms in childhood temporal lobe epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2005;5:785-801.
- Benifla M, Rutka JT, Otsubo H, Lamberti-Pasculli M, Elliott I, Sell E, Ramachandran Nair R, Ochi A, Weiss SK, Snead OC 3rd, Donner EJ. Long-term seizure and social outcomes following temporal lobe surgery for intractable epilepsy during childhood. *Epilepsy Res* 2008;82:133-138.
- Gonzalez LM, Anderson VA, Wood SJ, Mitchell LA, Harvey AS. The localization and lateralization of memory deficits in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:124-132.
- Zupanc ML, Rubio EJ, Werner RR, Schwabe MJ, Muelers WM, Lew SM, Marcuccilli CJ, O'Connor SE, Chico MS, Eggener KA, Hecox KE. Epilepsy surgery outcomes: quality of life and seizure control. *Pediatr Neurol* 2010;42:12-20.
- Seo JH, Noh BH, Lee JS, Kim DS, Lee SK, Kim TS, Kim SH, Kang HC, Kim HD. Outcome of surgical treatment in non-lesional intractable childhood epilepsy. *Seizure* 2009;18:625-629.
- Wheless JW. Managing severe epilepsy syndromes of early childhood. *J Child Neurol.* 2009;24(8 Suppl):24S-32S; quiz 33S-6S.
- Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:1-17.
- Loddenkemper T, Wyllie E, Neme S, Kotagal P, Lüders HO. Lateralizing signs during seizures in infants. *J Neurol* 2004;251:1075-1079.
- Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Localizing and lateralizing value of behavioral change in childhood partial seizures. *Epilepsia* 2007;48:196-200.
- Fogarasi A, Tuxhorn I, Janszky J, Janszky I, Rásonyi G, Kelemen A, Halász P. Age-dependent seizure semiology in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48:1697-1702.
- Fogarasi A, Janszky J, Faveret E, Pieper T, Tuxhorn I. A detailed analysis of frontal lobe seizure semiology in children younger than 7 years. *Epilepsia* 2001;42:80-85.
- Fogarasi A, Boesebeck F, Tuxhorn I. A detailed analysis of symptomatic posterior cortex seizure semiology in children younger than seven years. *Epilepsia* 2003;44:89-96.
- Marsh ED, Peltzer B, Brown MW 3rd, Wusthoff C, Storm PB Jr, Litt B, Porter BE. Interictal EEG spikes identify the region of electrographic seizure onset in some, but not all, pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 2010;51:592-601.
- Foldvary N, Klem G, Hammel J, et al. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology* 2001;57:2022-2028.
- Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Capraz I, Bilir E, Arhan EP, Aydin K. Comparison of ILAE 2010 and semiological seizure classification in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;129:41-50.
- Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Cansu A, Bilir E. Outcome of Prolonged Video-EEG Monitoring in Children with Epilepsy. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2010; 30 (5):1566-1574.
- Yalnızoğlu D, Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Turanlı G, Topçu M. Intractable Epilepsy in Childhood: Presurgical Evaluation and Treatment. *Archives of epilepsy.* 2012; 18(1):7-14.
- Ucar HK, Arhan E, Aydin K, Hirfanoglu T, Serdaroglu A. Comparison of 2017 ILAE and Semiological seizure classifications before and after video-EEG monitoring in childhood epilepsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(7):2343-2352.
- İşler A, Tekgül H. Epileptik nöbetlerde alternatif bir sınıflama: Semiyolojik nöbet sınıflaması. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi.* 2010; 5 (2):61-68.
- Fernandez-Baca Vaca G, Mayor CL, Losarcos NG, Park JT, Lüders HO. Epileptic seizure semiology in different

- age groups. *Epileptic Disord.* 2018;;20(3):179-188.
31. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia.* 1998;39(9):1006-13.
 32. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212–1218.
 33. Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;7(1):1-17.
 34. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A, Rosenow F, Lüders HO. A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic Disord.* 2005;7(4):308-16.
 35. Rosenow F, Akamatsu N, Bast T, et al. Could the 2017 ILAE and the four-dimensional epilepsy classifications be merged to a new “Integrated Epilepsy Classification”? *Seizure.* 2020 May;78:31-37.
 36. Hirfanoğlu T, Serdaroğlu A, Cansu A, Bilir E, Gucuyener K. Semiological seizure classification: before and after video-EEG monitoring of seizures. *Pediatr Neurol* 2007;36: 231-235.
 37. Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1):2-9.
 38. Chowdhury FA, Silva R, Whatley B, Walker MC. Localization in focal epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol.* 2021;21(6):481-491.
 39. Turek G, Skjei K. Seizure semiology, localization, and the 2017 ILAE seizure classification. *Epilepsy Behav.* 2022;126:108455.
 40. Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord.* 2022;24(3):447-495.
 41. 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.* 2015;58(4):522-530.
 42. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1333-1348.
 43. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1443-1474.
 44. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, 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(6):1398-1442.
 45. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1475-1499.
 46. Egesa IJ, Newton CRJC, Kariuki SM. Evaluation of the International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications of seizure semiology and etiology in a population-based cohort of children and adults with epilepsy. *Epilepsia Open.* 2022;7(1):98-109.

KONU 2 EPİLEPSİ CERRAHİSİNE HAZIRLIKTA İLK AŞAMA VE NON-İNVAZİF TETKİKLERLE DEĞERLENDİRME

2.2. Epilepsi Cerrahisinde Radyolojik Görüntüleme

Rahşan GÖÇMEN¹

GİRİŞ

Radyolojik görüntüleme, özellikle cerrahi planlanan olgularda, epilepsinin tanı ve tedavisinde önemli rol oynar. Görüntülemenin amacı öncelikle, medikal tedaviye dirençli fokal epilepsili hastalarda, epileptojenik lezyonu en doğru şekilde lokalize etmektir. İkinci olarak, ileri görüntüleme teknikleri ile cerrahi yaklaşımı optimize etmek, cerrahi riski en aza indirmek ve böylelikle cerrahi sonrası daha yüz güldürücü sonuçların alınmasına katkıda bulunmaktadır.

Epilepsi hastalarının radyolojik görüntülemesinde tercih edilecek radyolojik görüntüleme tekniği manyetik rezonans (MR) görüntüleme olmalıdır. Kalsifikasyon içerme olasılığı olan lezyonlarda kalsifikasyonu göstermek ve subdural/derin elektrotların yerleşimini göstermek dışında bilgisayarlı tomografi (BT) epilepsi değerlendirmesinde çok sık kullanılan bir görüntüleme modalitesi değildir (Resim 1 ve 3C).

Yapısal Görüntüleme: Bir çalışmada, fokal epileptojenik lezyonun tespitinde; uzman olmayan bir radyolog tarafından optimize edilmemiş

bir MR'in rapor edilmesi durumunda %39, uzman radyolog tarafından rapor edildiğinde %50, hem optimize edilmiş bir MR protokolü hem de uzman radyolog tarafından değerlendirildiğinde ise %91 gibi yüksek hassasiyet değerlerine ulaşıldığı gösterilmiştir.² Bunların yanı sıra değerlendirmeyi yapan radyologun, özellikle EEG bulguları olmak üzere gibi hastaya ait diğer medikal bilgilere sahip bir şekilde MR'ı değerlendirmesi, lezyonun saptanma duyarlılığını belirleyen bir başka durumdur.

Hippokampal skleroz, cerrahi olarak tedavi edilebilir epilepsi nedenlerinden en önemlisidir. Özellikle, hippokampüse dik geçen koronal düzlem T2A/FLAIR görüntülerde, hippokampal hacim azalması, T2 sinyal artışı ve iç yapısının netliğinin kaybolması gibi bulgularla kendini gösterir (Resim 2A). Yapısal görüntüleme ile tespit edilemeyen hippokampal hacim kaybı, volümetrik incelemeler ve otomatik segmentasyon yazılımları kullanılarak niceliksel olarak da gösterilebilir. Fokal kortikal displazi, bir başka önemli epilepsi cerrahisi nedenidir. Görüntüleme bulguları; fokal kortikal kalınlaşma, kortikal T2-hiperintensitesi

¹ Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Radyoloji AD., rahsan.gocmen@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0223-9336

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73:643–47.
3. Sidhu MK, Stretton J, Winston GP, et al. A functional magnetic resonance imaging study mapping the episodic memory encoding network in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2013; 136:1868–88. [PubMed: 23674488]
4. Binder JR, Sabsevitz DS, Swanson SJ, et al. Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2008; 49:1377–94. [
5. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73:643–47.
6. Winston GP. Epilepsy surgery, vision, and driving: what has surgery taught us and could modern imaging reduce the risk of visual deficits? *Epilepsia*. 2013; 54:1877–88.

KONU 2 EPİLEPSİ CERRAHİSİNE HAZIRLIKTA İLK AŞAMA VE NON-İNVAZİF TETKİKLERLE DEĞERLENDİRME

2.3. Epilepsi Cerrahisine Hazırlıkta İlk Aşama ve Non-İnvazif Tetkiklerle Değerlendirme-Nükleer Tıp

Eser LAY ERGÜN¹
Bilge VOLKAN-SALANCI²

GİRİŞ

Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri hastalıklara bağlı olarak oluşan işlevsel ve metabolik değişikliklerin saptanmasını amaçlar. Bu amaç ile çeşitli radyonüklidleri ya da radyofarmasötikleri kullanarak hastalıkların tanısının konması, hastalık yaygınlığının belirlenmesi ve hastaların uygulanan tedavilere verdikleri yanıtların incelenmesi mümkün olmaktadır. İlaça dirençli epilepsi hastalarında da epilepsi odağının saptanması için kullanılan işlevsel görüntüleme yöntemleri şunlardır: Beyin perfüzyon SPECT (“Single Photon Emission Computed Tomography”) ve Floro Deoksi Glukoz (FDG) ile yapılan Pozitron Emiston Tomografisi (PET).

Epilepsi hastalarında nöbet semiyolojisi ve bu bilginin EEG bulguları ile ilişkilendirilmesi önemlidir. Bu nedenle hastaların video-EEG ünitelerinde alınan kayıtları epilepsi cerrahisi planlamada en önemli basamaklardan birisidir. Özellikle fokal olarak epilepsi hastalarında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile nöbetten sorumlu patolojinin belirlenmesi mümkün ola-

bilmektedir. Nöbet semiyolojisinin video-EEG bulguları ile uyumlu olduğu, MRG’de de sorumlu lezyonun gösterilebildiği hastalar epilepsi cerrahisi için ideal adaylardır. Ancak, bu tetkik sonuçlarının birbiri ile uyumsuz olduğu ya da MRG’de net bir lezyonun gösterilemediği durumlarda hastalarda ileri incelemeler yapılması gerekir. Bu karmaşık vakalarda nükleer tıpta kullanılan işlevsel görüntüleme yöntemleri hastaların epilepsi cerrahisi şanslarının devam etmesini sağlayabilir.

İşlevsel Görüntülemenin Uygulama Prensipleri

Epilepside epileptojenik odak, kendiliğinden epileptik deşarjları üreten odak olarak tanımlanır. MRG’de izlenen sorumlu lezyondan genellikle daha geniş bir alandır. Epileptojenik odak nöbet sırasında aktive olur. Bu kontrolsüz deşarjlar sırasında bu bölgedeki nöronların enerji ihtiyacı artar. Hücrelerde glukoz alımı uyarılır, glikoliz artırılır ve artan glukoz ve oksijen ihtiyacı nedeni ile beyinde bölgesel kan akımı da belirgin olarak artar. Epileptojenik odaktan başlayan elektriksel sinyal-

¹ Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD., eergul@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1847-965X

² Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD., bilgev@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1488-6012

Hemimegalensephali: Beyinde unilateral, konjenital, geniş-defektif, hemisferik gelişimsel bir malformasyondur. Kontralateral hemisfer normal ise erken dönemde hemisfer diskonneksiyonundan fayda sağlanabilir. FDG-PET'in bu durumdaki asıl yeri cerrahi öncesi kontralateral hemisferdeki fonksiyonel bütünlüğü göstermek ve cerrahiden sağlanabilecek faydayı ön görmektir.

İlaça Dirençli Epilepsi Hastalarında Cerrahi Planlama

İlaça dirençli hastaların klinik, EEG, MRG, beyin perfüzyon SPECT ve PET bulguları ile epilepsi merkezinde-multidisipliner hasta konseyinde tartışılması önemlidir. Üniversite hastanemizde 25 yılı aşkın süredir bu toplantılar haftada bir kez düzenli olarak yapılmaktadır. Bu toplantılarda hastaları nöbetlerinin temporal ya da ekstratemporal mi olduğu; odaksal ya da jeneralize başlangıcın olup olmadığı; bilateral veya unilateral mi başladığı tartışılır. Hastaların nöbetlerini açıklayacak epileptojenik bir lezyon ya da lezyonların varlığı açısından MRG görüntüleri incelenir. Bir lezyon saptanması durumunda bunun primer motor alana, görme ya da konuşma merkezlerine yakınlığı tartışılır. Lezyon saptanmaması durumunda ise işlevsel nükleer tıp tetkiklerinin bulguları incelenerek gerek görülürse daha farklı MRG yöntemleri ile lezyon araştırılmaya devam edilir. Gereken hastalarda cerrahi nöbet odağının tam olarak sınırlandırılabilmesi için intrakraniyal elektrotların yerleştirilmesine karar verilebilir. Bu durumda yüzeysel ve derin elektrotların nerelere yerleştirileceği de yine bu multidisipliner toplantılarda kararlaştırılır. Sonuçları birlikte yorumlanır. Hastaların nöropsikolojik değerlendirme ve fonksiyonel MRG tetkikleri ile nöbet odağının bulunduğu hemisfer (dominant ya da non-dominant hemisfer) saptanır. Bu bilgiler doğrultusunda hastaların bellek durumları, olası cerrahi sonrasında etkilenebilecek işlevleri (görme, konuşma, motor) gözden geçirilir. Tüm

bu değerlendirmelerin sonucunda uygulanacak cerrahinin tipi (örn: lobektomi, lezyonektomi, hemisferotomi) belirlenir. Eğer bulgular hastanın epilepsi cerrahisi için uygun olmadığını gösteriyorsa ya da jeneralize, multifokal, yaygın epileptik durumlar için vagal sinir stimülasyonu ya da korpus kallosotomisi gibi palyatif yöntemler ve bu tedavilerin sonuçları tartışılır.

SONUÇ

İlaça dirençli çocukluk çağı epilepsi hastalarında erken epilepsi cerrahisi beynin plastisitesi sayesinde çok iyi sonuçlar vermektedir. Bu nedenle bu hastaların erken dönemde ileri değerlendirme ve tedavi planlaması için bir epilepsi merkezine yönlendirilmesi, gerekli tanı testlerinin hızla yapılarak gerek görüldüğü durumlarda interiktal ve iktal beyin perfüzyon SPECT ve FDG-PET çalışmalarının bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Beyin perfüzyon SPECT ve FDG-PET çalışmaları epileptojenik bölgenin lokalizasyonu veya lateralizasyonunu göstermede, hastada izlenecek yöntem ve tedavi seçeneğine karar vermede, cerrahi planlamasında, intrakraniyal elektrot yerleştirilecek bölge için yönlendirilmede kullanılmaktadır. Bu işlevsel tanı yöntemleri aynı zamanda cerrahi sonrasında yeniden nöbet geliştiren karmaşık ve zor hasta grubunda hasta takibinde ve yeniden cerrahi planında önemli rol oynar.

KAYNAKLAR

1. Thomsen, G. & Knudsen, G.M.: Procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc radiopharmaceuticals 3.0. J Nucl Med Technol. 2010; 38: 209.
2. Technetium Tc 99m Bicisate. (2006) in Drugs and Lactation Database (LactMed(R)) (Bethesda (MD)).
3. Goffin, K. & van Laere, K.: Single-photon emission tomography. Handb Clin Neurol. 2016; 135: 241-250.
4. Grunwald, F., Menzel, C., Pavics, L. *et al*: Ictal and interictal brain SPECT imaging in epilepsy using technetium-99m-ECD. J Nucl Med. 1994; 35: 1896-1901.
5. Newton, M.R., Berkovic, S.F., Austin, M.C., Rowe, C.C., McKay, W.J. & Bladin, P.F.: Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992; 55: 891-894.

6. Vander Borgh, T., Laloux, P., Maes, A. *et al*: Guidelines for brain radionuclide imaging. Perfusion single photon computed tomography (SPECT) using Tc-99m radiopharmaceuticals and brain metabolism positron emission tomography (PET) using F-18 fluorodeoxyglucose. The Belgian Society for Nuclear Medicine. *Acta Neurol Belg.* 2001; 101: 196-209.
7. Chassagnon, S., Namer, I.J., Armspach, J.P. *et al*: SPM analysis of ictal-interictal SPECT in mesial temporal lobe epilepsy: relationships between ictal semiology and perfusion changes. *Epilepsy Res.* 2009; 85: 252-260.
8. la Fougere, C., Rominger, A., Forster, S., Geisler, J. & Bartenstein, P.: PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009; 15: 50-55.
9. Velasco, T.R., Wichert-Ana, L., Mathern, G.W. *et al*: Utility of ictal single photon emission computed tomography in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal atrophy: a randomized trial. *Neurosurgery.* 2011; 68: 431-436; discussion 436.
10. Wichert-Ana, L., Velasco, T.R., Terra-Bustamante, V.C. *et al*: Typical and atypical perfusion patterns in periictal SPECT of patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2001; 42: 660-666.
11. von Oertzen, T.J., Mormann, F., Urbach, H. *et al*: Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia.* 2011; 52: 2239-2248.
12. O'Brien, T.J., So, E.L., Cascino, G.D. *et al*: Subtraction SPECT coregistered to MRI in focal malformations of cortical development: localization of the epileptogenic zone in epilepsy surgery candidates. *Epilepsia.* 2004; 45: 367-376.
13. Kudr, M., Krsek, P., Marusic, P. *et al*: SISCOM and FDG-PET in patients with non-lesional extratemporal epilepsy: correlation with intracranial EEG, histology, and seizure outcome. *Epileptic Disord.* 2013; 15: 3-13.
14. Wetjen, N.M., Cascino, G.D., Fessler, A.J. *et al*: Subtraction ictal single-photon emission computed tomography coregistered to magnetic resonance imaging in evaluating the need for repeated epilepsy surgery. *J Neurosurg.* 2006; 105: 71-76.
15. Haemels, M., Van Weehaeghe, D., Cleeren, E. *et al*: Predictive value of metabolic and perfusion changes outside the seizure onset zone for postoperative outcome in patients with refractory focal epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2022; 122: 325-335.
16. Ergun, E.L., Saygi, S., Yalnizoglu, D., Oguz, K.K. & Erbas, B.: SPECT-PET in Epilepsy and Clinical Approach in Evaluation. *Semin Nucl Med.* 2016; 46: 294-307.
17. Kim, Y.K., Lee, D.S., Lee, S.K., Chung, C.K., Chung, J.K. & Lee, M.C.: (18)F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med.* 2002; 43: 1167-1174.
18. Muzik, O., da Silva, E.A., Juhasz, C. *et al*: Intracranial EEG versus flumazenil and glucose PET in children with extratemporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2000; 54: 171-179.
19. Juhasz, C., Chugani, D.C., Muzik, O. *et al*: Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. *Neurology.* 2000; 55: 825-835.
20. Juhasz, C., Nagy, F., Muzik, O., Watson, C., Shah, J. & Chugani, H.T.: [11C]Flumazenil PET in patients with epilepsy with dual pathology. *Epilepsia.* 1999; 40: 566-574.
21. Juhasz, C., Chugani, D.C., Muzik, O. *et al*: Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. *Neurology.* 2003; 60: 960-968.
22. Ergün EL, E.B.: Çocukluk çağında epilepsi ve Nükleer tip. *Katki Pediatri Dergisi.* 2005; 27: 228-246.
23. Oguz KK, Ergün.EL. (2008) Epilepsi ve Fonksiyonel-Metabolik Görüntüleme. in *Epilepsi.* , Vol. 1 (ed. Bora İ, Y.S., Gürses C) (Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.
24. Ergün EL (2011). Hareket bozuklukları, inme, epilepsi. in *PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar;* (ed. Caner B, U.Ö., Bozkurt MF,) (Öncü Basimevi, Rotatip Kitabevi, Ankara.
25. Kumar, A. & Chugani, H.T.: The Role of Radionuclide Imaging in Epilepsy, Part 2: Epilepsy Syndromes. *J Nucl Med Technol.* 2017; 45: 22-29.
26. 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.
27. Chugani, H.T., Shields, W.D., Shewmon, D.A., Olson, D.M., Phelps, M.E. & Peacock, W.J.: Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol.* 1990; 27: 406-413.
28. Lee, J.S., Asano, E., Muzik, O. *et al*: Sturge-Weber syndrome: correlation between clinical course and FDG PET findings. *Neurology.* 2001; 57: 189-195.
29. De la Torre, A.J., Luat, A.F., Juhasz, C. *et al*: A Multidisciplinary Consensus for Clinical Care and Research Needs for Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2018; 84: 11-20.
30. Alkonyi, B., Chugani, H.T. & Juhasz, C.: Transient focal cortical increase of interictal glucose metabolism in Sturge-Weber syndrome: implications for epileptogenesis. *Epilepsia.* 2011; 52: 1265-1272.
31. Kagawa, K., Chugani, D.C., Asano, E. *et al*: Epilepsy surgery outcome in children with tuberous sclerosis complex evaluated with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography (PET). *J Child Neurol.* 2005; 20: 429-438.
32. Ferrendelli, J.A.: Lennox-Gastaut syndrome and positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1987; 21: 3.
33. Ostendorf, A.P. & Ng, Y.T.: Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 1131-1140.
34. Archer, J.S., Warren, A.E., Stagnitti, M.R., Masterton, R.A., Abbott, D.F. & Jackson, G.D.: Lennox-Gastaut syndrome and phenotype: secondary network epilepsies. *Epilepsia.* 2014; 55: 1245-1254.
35. Bordonne, M., Chawki, M.B., Doyen, M. *et al*: Brain (18)F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48: 3847-3858.

KONU 2 EPİLEPSİ CERRAHİSİNE HAZIRLIKTA İLK AŞAMA VE NON-İNVAZİF TETKİKLERLE DEĞERLENDİRME

2.4. İleri Noninvazif Değerlendirme Teknikleri: Magnetoensefalografi ve Transkranyal Magnetik Stimülasyon

Tuğba HİRFANOĞLU¹

MAGNETOENSEFALOGRAFI (MEG)¹⁻¹²

Beyindeki elektriksel aktiviteyle ilişkili manyetik alanları saptamak için oldukça sensitif sensörler aracılığıyla (-300°Helium gazı ile demagnetize edilmiş ortamda) elde edilen manyetik akımları inceleyen noninvazif bir prosedürdür. Günümüzde MEG klinik pratikte özellikle patolojik alan lokalizasyonunun çok önemli olduğu epilepsi cerrahisi ve tümör cerrahisi düşünülen hastalarda kullanılmaktadır.

MEG Enstrümantasyonu ve Çalışma Prensibi¹⁻¹²

MEG, milisaniyelik zamanda gelişen akımları ölçebilir ve doğru lokalizasyon gerçekleştirebilir. Nöronlar içinde elektrik akımı sırasında doğal olarak ortaya çıkan manyetik alanları “Dipoller” ölçerek yapar. Normalde doğal olarak ortaya çıkan ve MEG’in saptayabildiği bu “Dipoller” ve dipol kümeleri son derece zayıftır. Karşılatırılacak olursak, dünyanın manyetik alanından yak-

laşık bir milyar kat daha küçüktür. MEG, hem bu zayıf sinyalleri tespit edecek kadar hassas ve aynı zamanda da çok daha güçlü manyetik arka plan gürültüsünden kaynaklanan parazitleri yok edecek çok gelişmiş bir sistem kullanır.

MEG, bahsedilen ve saptanmaya çalışılan dipoller kask şeklindeki 200-300 sensöre sahip başı çevreleyen nöromanyetometrelerden alır. Manyetik duyarlılık kafatası dahil tüm dokular için aynı olduğundan, manyetik sinyaller anatomik olarak bozulmaz. Dolayısıyla MEG, beyin aktivitelerinin EEG’den daha doğru bir şekilde ölçülmesine ve lokalize edilmesine olanak tanır. MEG’in diğer bir önemli noktası ve güçlü yönlerinden biri, MEG elde ettiği manyetik dipolleri her zaman hastanın manyetik rezonans görüntülemesine (MRG) gönderilebilir. Dolayısı ile beyindeki manyetik aktiviteyi bozulmadan skalp üzerinden toplar ve yine bozulmadan MRG’ye nokta atış dipol şeklinde gönderebilir. Bu şekilde yapısal görüntüleme ile birleştirildiğinde manyetik odak/kaynakgörüntüleme” (Magnetic Source Imaging, MSI) adı verilmiştir.

¹ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., tugbahirfanoglu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8375-0063

de konuşma ve dilde durma/duraklama (“arrest”) şeklinde test sonucu vermiştir. Halbuki fMRG ve ECoG işlemlerinde böyle bir stimülasyon prosedürü bulunmamaktadır. Bu nedenle fTMS preoperatif dil lateralizasyonu ve motor korteks lateralizasyonunda non-invazif ümit vaat edici yöntem olarak düşünülmektedir, ancak pediatrik yaş grubunda deneyimler kısıtlı sayıdadır.

KAYNAKLAR

- Burgess RC, Mosher JC (2015). Magnetoencephalography. In: Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, Loddendenkemper T, Sirven JI (eds). *Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, 6th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 833-847.
- Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, 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–
- Bulacio JC, Jehi L, Wong C, Gonzalez-Martinez J, Kotagal P, Nair D, et al. Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes. *Epilepsia* 2012;53:1722–30.
- Katagiri M, Wang ZI, Hirfanoglu T, Aldosari MM, Aung T, Wang S, Kobayashi K, Bulacio J, Bingaman W, Najm IM, Alexopoulos AV, Burgess RC. Clinical significance of ictal magnetoencephalography in patients undergoing epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol.* 2023 Jan;145:108-118.
- Alkawadri R, Burgess RC, Kakisaka Y, Mosher JC, Alexopoulos AV. Assessment of the utility of ictal magnetoencephalography in the localization of the epileptic seizure onset zone. *JAMA Neurol* 2018;75:1264–1272.
- Bagić AI, Knowlton RC, Rose DF, Ebersole JS. AC-MEGS Clinical Practice Guideline (CPG) Committee. American Clinical Magnetoencephalography Society Clinical Practice Guideline 1: recording and analysis of spontaneous cerebral activity. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:348–54.
- Kakisaka Y, Wang ZI, Mosher JC, Nair DR, Alexopoulos AV, Burgess RC. Magnetoencephalography’s higher sensitivity to epileptic spikes may elucidate the profile of electroencephalographically negative epileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2012b;23:171–3.
- Badier J-M, Bénar C-G, Woodman M, Cruto C, Chauvel P, Bartolomei F, et al. Ictal Magnetic Source Imaging in Presurgical Assessment. *Brain Topogr* 2016;29:182–92.
- Feys O, Corvilain P, Bertels J, Sculier C, Holmes N, Brookes M, Wens V, De Tiège X. On-scalp magnetoencephalography for the diagnostic evaluation of epilepsy during infancy. *Clin Neurophysiol.* 2023 Nov;155:29-31.
- Cuesta P, Bruña R, Shah E, Laohathai C, Garcia-Tarodo S, Funke M, Von Allmen G, Maestú F. An individual data-driven virtual resection model based on epileptic network dynamics in children with intractable epilepsy: a magnetoencephalography interictal activity application. *Brain Commun.* 2023 May 25;5(3):fcad168.
- Laohathai C, Funke M. Epilepsy highlight: Ictal MEG in epilepsy surgery candidates - Results from largest cohort. *Clin Neurophysiol.* 2023 Jan;145:98-99.
- Laohathai C, Ebersole JS, Mosher JC, Bagić AI, Sumida A, Von Allmen G, Funke ME. Practical Fundamentals of Clinical MEG Interpretation in Epilepsy. *Front Neurol.* 2021 Oct 14;12:722986.
- Starnes K, Depositaro-Cabacar D, Wong-Kisiel L. Pre-surgical Evaluation Strategies for Intractable Epilepsy of Childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 2021 Oct;39:100915.
- VanHaerents S, Chang BS, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Shafi MM. Noninvasive Brain Stimulation in Epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2020 Mar;37(2):118-130.
- Braden AA, Weatherspoon SE, Boardman T, Williard T, Adkins A, Gibbs SK, Wheless JW, Narayana S. Image-guided TMS is safe in a predominately pediatric clinical population. *Clin Neurophysiol* 2022;137:193–206.
- Määttä S. How safe is TMS in children with epilepsy? Insights from a retrospective chart review study. *Clin Neurophysiol.* 2022 May;137:179-180.
- Ali I, Houck K. Neuromodulation in Pediatric Epilepsy. *Neurol Clin.* 2021 Aug;39(3):797-810.
- Stultz DJ, Osburn S, Burns T, Pawlowska-Wajswol S, Walton R. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety with Respect to Seizures: A Literature Review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Dec 7;16:2989-3000.
- Starnes K, Miller K, Wong-Kisiel L, Lundstrom BN. A Review of Neurostimulation for Epilepsy in Pediatrics. *Brain Sci.* 2019 Oct 18;9(10):283.

KONU 2 EPİLEPSİ CERRAHİSİNE HAZIRLIKTA İLK AŞAMA VE NON-İNVAZİF TETKİKLERLE DEĞERLENDİRME

2.5. Pediatrik Epilepsi Cerrahisinde Nöropsikolojik Değerlendirme

Emel ERDOĞAN BAKAR¹

GİRİŞ

Epilepsi tanısı ile takip edilen çocukların gerek sağlıklı gerekse diğer kronik tıbbi hastalıkları olan çocuklara kıyasla bilişsel ve davranışsal bozukluklar açısından daha yüksek risk altında olduğu bilinmektedir.¹⁻³ Beyindeki yapısal bozukluklar, nöbet sıklığı, nöbet türü, nöbet sırasında geçirilen kafa travmaları, nöbet önlemeye yönelik kullanılan ilaçların potansiyel yan etkileri gibi bir dizi faktör bilişsel alanda gözlenen bozulmalara katkıda bulunabilmektedir⁴. Bu bağlamda “nöropsikolojik değerlendirme” ile epilepsi tanısı alan çocukların dikkat, algı, öğrenme, bellek, yönetici işlevler, dil becerileri gibi bilişsel becerilerinin güçlü ve zayıf yönlerini sistematik olarak değerlendirilmek büyük önem taşımaktadır. Epilepsi cerrahisi sürecinde nöropsikolojik değerlendirme çocuğun zihinsel ve bilişsel işlevlerinin düzeyini belirleme, bu bilgilere dayalı olarak epileptik odağın lokalizasyonunu saptama, cerrahi sonrası ortaya çıkabilecek olası riskler hakkında yordamada bulunma ve korunması gereken bilişsel işlevlere uygun şekilde planlanacak cerrahi

sürece rehberlik etme gibi bir çok amaca hizmet eder.⁵

NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRMENİN AMAÇLARI

Epilepsi cerrahisi planlanan çocukta nöropsikolojik değerlendirme yapmanın en temel işlevlerinde biri nöbet odağının lateralizasyonu ve lokalizasyonu hakkında bilgi sağlamaktır. Yapılan nöropsikolojik değerlendirme sonuçları ile elektroensefalografi (EEG) ve yapısal görüntüleme bulgularının uyumu ameliyat sonrası sürece yönelik başarılı bir şekilde yordamada bulunma olasılığını arttıran bir faktördür. Nöropsikolojik değerlendirme sonuçları ile EEG, özellikle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi tetkiklerin bulgularının nöbet odağının lateralizasyon ve lokalizasyon açısından tutarlılık göstermesi, ameliyatın başarılı sonuçlar doğurması yani ameliyat sonrasında nöbetlerin hafifleme yada kontrol altına alınma olasılığının yüksek olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Aksi durum, yani

¹ Prof. Dr., Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, eerdoganbakar@gmail.com, ORCID iD:0000-0001-7073-864X

Nöropsikolojik Değerlendirmede Raporlandırma

Bu bölümde gözlem ve görüşme sürecinde edinilen bilgiler, nöropsikolojik testlerden elde edilen sonuçlar, bu sonuçlara dayanarak yapılan değerlendirme ve yorumlar belli başlıklar altında sistematik bir şekilde yazılı hale getirilir. Nöropsikolojik değerlendirme raporu demografik bilgilerin, sevk nedeni, gözlem ve görüşme bulguları, test sonuçlarına yönelik genel değerlendirmelerin, sonuç ve önerilerin sunulduğu alt bölümlerden oluşur.^{13,129}

Değerlendirmesi yapılan çocuğun ad soyad, doğum tarihi, yaş, cinsiyet, el tercihi, gibi demografik bilgilerinin ardından, nöropsikolojik değerlendirmenin ilk aşaması olan gözlemler ve görüşme sürecinde edinilen bilgiler aktarılır. Genel değerlendirme bölümünde kullanılan testler, ölçekler, işlemler tanıtılır. Bir sonraki bölümde ölçüm araçlarından elde edilen puanlar norm değer ile karşılaştırılarak sunulur. Raporun son bölümünde elde edilen test puanları beyin işlevselliği konusunda çıkarsamalar yapılarak yorumlanır. Bu yorumlama sırasında test performansı ile testin duyarlı olduğu beyin bölgesi arasında ilişkilendirme yapılması önemlidir. Sonuç bölümünde hastanın hangi bilişsel işlevlerinin korunduğu, hangi bilişsel işlevlerinde bozulma olduğu; bu sonuçların hangi beyin bölgesinde disfonksiyona işaret ettiği açık bir şekilde ifade edilmelidir. Wada Testi uygulanmış ise dil ve bellek açısından baskın olan hemisfere yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Rapor eğer varsa tanılama, tedavi ve rehabilitasyonla ilgili öneriler ile sonlandırılmalıdır.²⁹

SONUÇ

Epilepsi cerrahisi öncesinde, nöbet odağının lateralize ve lokalize edilmesine katkı sunmak, cerrahi sonrası gözlenebilecek bilişsel bozukluklara yönelik yordamada bulunmak, karşılaştırmalar için

nesnel bir referans değer oluşturmak, epilepsi cerrahisi süreci ve sonrasında çocuğun uyum ile işbirliği yapma kapasitesini belirlemek; *cerrahi sonrasında ise* çocukta hangi bilişsel işlevlerin değiştiğini, değişikliğin yönünü belirlemek, tedavinin etkililiğini değerlendirmek, etkilemiş olan alanlara yönelik telafi veya tedavi etmede kullanılacak uygun rehabilitasyon planı yapmak gibi bir çok amaca hizmet eden nöropsikolojik değerlendirme¹³; gözlem ve görüşme ile başlayan; ölçüm araçlarının (nöropsikolojik testler, ölçekler, Wada vb.) belirlenmesi, uygulanması, puanlanması, elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ve raporlandırılması ile sonlanan çok aşamalı bir süreçtir. Epilepsi cerrahisine yönelik planlanan nöropsikolojik değerlendirme zekayı, dikkat, yönetici işlevler, öğrenme, bellek, görsel/uzaysal algılama, dil ve konuşma becerileri gibi birçok bilişsel işlevi, akademik becerileri, davranış, kişilik, duygusal durum gibi psikolojik faktörleri ve uyumsal işlevselliği ölçebilecek kapsamda olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Berg, A. T., Caplan, R., & Hesdorffer, D. C. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2011; 20(3): 550-555.
2. Hamiwka L, Jones JE, Salpekar J, et al. Child psychiatry. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(1), 38-46.
3. Rathouz P.J., Zhao Q., Jones J.E., et al. Cognitive development in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2014; 56(7): 635-41.
4. Elger C.E., Helmstaedter C., Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004; 3(11):663-72.
5. Helmstaedter, C., Hermann, B., Lassonde, M., Kahane, P., & Arzimanoglou, A. (2011). *Neuropsychology in The Care of People with Epilepsy (Vol. 11)*. John Libbey Eurotext, United Kingdom.
6. Funk, B. A., & Connor, D. R. (2019). The role of neuropsychology in epilepsy surgery. In: Wasade V.S., Spanaki M.V.(eds) *Understanding Epilepsy: A Study Guide for the Boards*. Cambridge University Press, United Kingdom.
7. Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5(1):45-55.
8. Jones, J. E., Siddarth, P., Gurbani, S., Shields, W. D., & Caplan, R. Cognition, academic achievement, language, and psychopathology in pediatric chronic epilepsy: short-term outcomes. *Epilepsy & Behavior.* 2010;18(3): 211-217.

9. Ott, D., Siddarth, P., Gurbani, S., et. al. Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia*. 2003;44(4): 591-597.
10. Salpekar, J. A., & Dunn, D. W. Psychiatric and psychosocial consequences of pediatric epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology* . 2007;14(4): 181-188.
11. Jones, J. E., Austin, J. K., Caplan, R., Dunn, D., Plioplys, S., & Salpekar, J. A. Psychiatric disorders in children and adolescents who have epilepsy. *Pediatrics in Review*. 2008;29(2): e9-e14.
12. Trevathan E. Seizures and epilepsy among children with language regression and autistic spectrum disorders. *J Child Neurol* 2004; 19(suppl 1):49-57.
13. Karakaş S, Erdoğan Bakar E, Doğutepe Dinçer E.(2013a). Nöropsikolojik Testlerin Yetişkinler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları: BİLNOT- Yetişkin (Cilt I). 2. Baskı. Eğitim Kitapevi, Konya.
14. Erdoğan Bakar, E. Çocuk Psikopatolojisinde Nöropsikolojik Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri Psycology-Special Topics*. 2021; 6(2): 55-62.
15. Anderson V, Spencer-Smith M., & Wood A. Do children really recover better? *Neurobehavioural plasticity after early brain insult*. *Brain* 2011;134(8):2197–2221.
16. Hermann, B., Jones, J., Sheth, R., Dow, C., Koehn, M., & Seidenberg, M. Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain*. 2006; 129(10): 2609-2619.
17. Karakaş S, Doğutepe Dinçer E. (2011a) BİLNOT Batarası El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar İçin Araştırma El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları: BİLNOT-Çocuk (Cilt I). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
18. Karakaş S, Doğutepe Dinçer E. (2011b).BİLNOT Batarası El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar İçin Araştırma El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları: BİLNOT-Çocuk: Ekler (Cilt II). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
19. Erdoğan Bakar E., Doğutepe E., Karakaş S. (2020). Nöropsikolojik Değerlendirme . İçinde: Eskin M., Dereboy, Ç.G., Karancı, A.N.(ed.). *Klinik Psikoloji*. TPD Yayınları, Ankara.
20. Karakaş S, Erdoğan Bakar E, Doğutepe Dinçer E. (2013b). Nöropsikolojik Testlerin Yetişkinler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları: BİLNOT- Yetişkin (Cilt II). 2. Baskı. Eğitim Kitapevi, Konya
21. Smith ML, Berl MM.(2017). The Role and Limitations of Neuropsychological Evaluation. In: Arzimanoglou A (eds.). *Pediatric Epilepsy Surgery*. John Libbey Eurotext, United Kingdom.
22. Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., & Eliasziw, M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(5): 311–318.
23. Golby, A. J., Poldrack, R. A., Brewer, J. B., et.al. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*. 2001;124(9): 1841-1854.
24. Nolan, M. A., Redoblado, M. A., Lah, S., et al. Memory function in childhood epilepsy syndromes, *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2004; 40(1-2): 20–27.
25. Weintrob D., Saling M., Berkovic S., Berlangieri S., & Reutens D. Verbal memory in left temporal lobe epilepsy: Evidence for task-related localization. *Ann. Neurol*. 2002; 51(4): 442-447.
26. Adams C.B., Beardsworth E.D., Oxbury S.M., Oxbury J.M., & Fenwick P.B.C. Temporal lobectomy in 44 children: outcome and neuropsychological follow-up. *J Epilepsy*. 1990;3:157–168.
27. Miranda C., & Smith M.L. Predictors of intelligence after temporal lobectomy in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2001; 2(1): 13-19.
28. Westerveld M., Sass K.J., Chelune G.J., et al. Temporal lobectomy in children: cognitive outcome. *J Neurosurg* 2000; 92(1): 24-30.
29. Battaglia, D., Chieffo, D., Lettori, D., Perrino, F., Di Rocco, C., & Guzzetta, F. (2006). Cognitive assessment in epilepsy surgery of children. *Child's Nervous System*, 2006; 22:744-759.
30. Chieffo , D., Lettori, D., Contaldo, I., et al. Surgery of children with frontal lobe lesional epilepsy: neuropsychological study. *Brain Develop*. 2011; 33(4):310-315.
31. Fastenau, P. S., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Byars, A. W deGrauw, T. J. & Austin, J. K. "Neuropsychological status at seizure onset: risk factors for early cognitive deficits," *Neurology*. 2009; 73(7): 526–534.
32. Lendt, M., Gleissner, U., Helmstaedter, C., Sassen, R., Clusmann, H., & Elger, C. E. Neuropsychological outcome in children after frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*. 2002; 3(1):51-59.
33. Stuss, D. T., Alexander, M. P., Floden, D., et. al. (2002). Fractionation and Localization of Distinct Frontal Lobe Processes: Evidence From Focal Lesions. In:Stuss, D.T., Knight, R.T. (eds.) *Principles Of Frontal Lobe Function*, Oxford University Press, New York.
34. Piccirilli M., D'Alessandro P., Sciarma T., et al. Attention problem in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus. *Epilepsia* 1994; 35(5): 1091-1096.
35. van den Berg, L., de Weerd, A., Reuvekamp, M., & van der Meere, J. Cognitive control deficits in pediatric frontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2020; 102:106645.
36. Duncan, C. C., Mirsky, A. F., Lovelace, C. T., & Theodore, W. H. Assessment of the attention impairment in absence epilepsy: comparison of visual and auditory P300. *International Journal of Psychophysiology*, 2009;73(2):118-122.
37. MacAllister W.S., & Sherman E..MS. (2012) Evaluation of Children and Adolescents with Epilepsy. Barr W, Morrison. C. (eds) *Handbook of the Neuropsychology of Epilepsy*. Springer: New York
38. Karakaş, S., & Karakaş, H.M. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2000; 3(4): 215-227.
39. MacLeod, C.M. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological bulletin*, 1991;109(2): 163-203.
40. Kurt, M., & Karakaş, S. Sağ serabral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı üç nöropsikolojik testin özellikleri ve

- aralarındaki ilişkiler. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*. 2000; 8(4): 251-265.
41. Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, USA.
 42. Rund, B. R., Ørbeck, A. L., & Landrø, N. I. Vigilance deficits in schizophrenics and affectively disturbed patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1992; 86(3): 207-212.
 43. Weintraub S., Mesulam M. Right cerebral dominance n spatial attention. *Arch Neurol*. 1987;44(6):621-625.
 44. Karakaş S, Yalın, S. (2009). Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi Kullanım Kılavuzu. Eryılmaz Ofset Matbaacılık Gazetecilik, Ankara..
 45. Pennington, B. F., & Ozonoff, S. Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1996; 37(1):51-87.
 46. Welsh, M. C., Satterlee-Cartmell, T., & Stine, M. Towers of Hanoi and London: Contribution of working memory and inhibition to performance. *Brain and Cognition*. 1999; 41(2): 231-242.
 47. Barkley, R. A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 1997;121(1): 65-94.
 48. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, et al. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72(5): 757-766.
 49. Diamond A, & Lee K. Interventions shown to aid executive function development in children 4 to 12 years old. *Science* 2011; 333(6045):959-964.
 50. Auclair, L., Isabelle, J., Olivier, D., David, L., & Eric, S. Deficit of preparatory attention in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 2005;43(12):1701-1712.
 51. Culhane-Shelburne, K., Chapieski, L., Hiscock, M., & Glaze, D. Executive functions in children with frontal and temporal lobe epilepsy, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2002; 8(5):623-632.
 52. Patrikelis, P., Angelakis, E., & Gatzonis, S. Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy & Behavior*. 2009; 14(1): 19-26.
 53. Guimaraes CA, Li LM, Rzezak P, et al. Temporal lobe epilepsy in childhood: comprehensive neuropsychological assessment. *J Child Neurol* 2007; 22(7):836-640.
 54. Rzezak, P., Fuentes, D., Guimarães, C. A., et. al. Frontal lobe dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. *Pediatric Neurology*, 2007; 37(3): 176-185.
 55. Rzezak P, Fuentes D, Guimarães CA, et al. Executive dysfunction in children and adolescents with temporal lobe epilepsy: is the Wisconsin Card Sorting Test enough? *Epilepsy Behav*. 2009;15(3):376-381.
 56. Caplan, R., Siddarth, P., Stahl, L., et. al., Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*, 2008; 49(11):1838-1846.
 57. Vuilleumier, P., Assal, F., Blanke, O., & Jallon, P. Distinct behavioral and EEG topographic correlates of loss of consciousness in absences. *Epilepsia*, 2000; 41(6): 687-693.
 58. Nicolai, J., Aldenkamp, A. P., Arends, J., Weber, J. W., & Vles, J. S. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behav*. 2006;8(1): 56-70.
 59. Santos, J. F., & Montgomery, J. R. Stability of performance on the color-word test. *Perceptual and Motor Skills*. 1962;15(2): 397-398.
 60. Stroop, R.J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6): 643-661.
 61. Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. Test review behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychology*, 2000; 6(3):235-238.
 62. Gioia, G. A., & Isquith, P. K. Ecological assessment of executive function in traumatic brain injury. *Developmental Neuropsychology*. 2004;25(1-2): 135-158.
 63. Campiglia M, Seegmuller C, Le Gall D, Fournet N, Roulin JL, Roy A. Assessment of everyday executive functioning in children with frontal or temporal epilepsies. *Epilepsy Behav*. 2014;39:12-20.
 64. MacAllister W.S., Bender H.A., Whitman L., et al. Assessment of executive functioning in childhood epilepsy: the Tower of London and BRIEF. *Child Neuropsychol*. 2012;18 (4):404-415.
 65. Karakaş, S. Bellek nedir? Belleğin güçlendirilmesi. *Popüler Bilim*. 1999a; 68:22-24.
 66. Karakaş, S. İşleyen bellek unutmaz. *Tempo*. 1999b; 33(610): 58-60.
 67. Penfield W., & Milner B. Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1958; 79(5): 475-497.
 68. Cormack F, Vargha-Khadem F, Wood SJ, et al. Memory in paediatric temporal lobe epilepsy: Effects of lesion type and side. *Epilepsy Res*. 2012; 98(2-3): 255-259.
 69. Gonzalez LM, Anderson VA, Wood SJ, et al. The localization and lateralization of memory deficits in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48(1):124-132.
 70. Jambaqué, I., Dellatolas, G., Fohlen, M., ve ark. Memory functions following surgery for temporal lobe epilepsy in children. *Neuropsychologia*. 2007; 45(12): 2850-2862.
 71. Braakman H. M. H., Ijff D. M., Vaessen M. J. et al., "Cognitive and behavioural findings in children with frontal lobe epilepsy," *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012; 16(6): 707-715.
 72. Henkin, Y., Sadeh, M., Kivity, S., Shabtai, E., Kishon-Rabin, L., & Gadoth, N. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2005; 47(2):126-132.
 73. Pavone, P., Bianchini, R., Trifiletti, R. R., Incorpora, G., Pavone, A., & Parano, E. Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology*. 2001;56(8): 1047-1051.
 74. Croona, C., Kihlgren, M., Lundberg, S., Eeg-Olofsson O., & Eeg-Olofsson, K. E Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Developmental Medicine and Child*

- Neurology, 1999; 42(12):813-818.
75. Hernandez, M. T., Sauerwein, H. C., Jambaqué, I., et.al. Attention, memory, and behavioral adjustment in children with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2003; 4(5): 522-536.
 76. Jambaqué, I., Dellatolas, G., Dulac, O., Ponsot, G., & Signoret, J. L. Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. *Neuropsychologia*. 1993; 31(12): 1321-1337.
 77. Williams, J., Phillips, T., Griebel, M. L., et.al. Patterns of memory performance in children with controlled epilepsy on the CVLT-C. *Child Neuropsychology*. 2001; 7(1): 15-20.
 78. Goldberg-Stern, H., Gadoth, N., Ficker, D., & Privitera, M. The effect of age and structural lesions on postictal language impairment. *Seizure*. 2005;14(1): 62-65.
 79. Northcott, E., Connolly, A. M., Berroya, A., et.al. The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46(6): 924-930.
 80. Riva, D., Avanzini, G., Franceschetti, S., et.al. Unilateral frontal lobe epilepsy affects executive functions in children. *Neurological Sciences*. 2005; 26:263-270.
 81. Kernan, C. L., Asarnow, R., Siddarth, P., Gurbani, S., Lanphier, E. K., Sankar, R., & Caplan, R. Neurocognitive profiles in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53(12): 2156-2163.
 82. Lopes, A. F., Monteiro, J. P., Fonseca, M. J., Robalo, C., & Simões, M. R. Memory functioning in children with epilepsy: frontal lobe epilepsy, childhood absence epilepsy, and benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Behavioural Neurology*, 2014. doi.org/10.1155/2014/218637
 83. Kramer, U., Kipervasser, S., Neufeld, M. Y., Fried, I., Nagar, S., & Andelman, F. Is there any correlation between severity of epilepsy and cognitive abilities in patients with temporal lobe epilepsy?. *European Journal of Neurology*. 2006;13(2):130-134.
 84. Fastenau, P. S., Shen, J., Dunn, D. W., Perkins, S. M., Hermann, B. P., & Austin, J. K. Neuropsychological predictors of academic underachievement in pediatric epilepsy: moderating roles of demographic, seizure, and psychosocial variables. *Epilepsia*. 2004; 45(10):1261-1272.
 85. Flint, A. E., Waterman, M., Bowmer, G., Vadlamani, G., Chumas, P., & Morrall, M. C. (2017). Neuropsychological outcomes following paediatric temporal lobe surgery for epilepsies: evidence from a systematic review. *Seizure*. 2017; 52:89-116.
 86. Lendt M., Helmstaedter C., & Elger C.E. Pre- and postoperative neuropsychological profiles in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40(11): 1543-1550.
 87. Meekes, J., Braams, O., Braun, K. P., Jennekens-Schinkel, A., van Nieuwenhuizen, O., & Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Programme (DuCESP). Verbal memory after epilepsy surgery in childhood. *Epilepsy Research*. 2013; 107(1-2): 146-155.
 88. Rey A. (1940). *L'examen Clinique en Psychologie*. 2nd ed. Presses Universitaires de France; Paris.
 88. Zangwill O.L. Clinical test of memory impairment. *Proc R Soc Med*. 1943;36:576-580.
 89. Taylor E.M.(1959). *The Appraisal of Children with Cerebral Deficits*. Harvard University Press, Cambridge.
 90. Can H, Doğutepe E, Yazihan NT, Korkman H, Bakar EE. İşitsel Sözel Öğrenme Testi Yapı Geçerliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2016;27(3):195-203.
 91. Karakaş, S., Erdoğan Bakar, E., Doğutepe, E., Can, H., & Kaskatı, T. Differentiation of memory processing stages and effect of demographic variables with alternative scoring approaches to the Rey auditory verbal learning test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2022; 44(2): 109-133.
 92. Varan E, Tanör Ö, & Gürvit H. Rey complex figure test and recognition trial (RCFT): norm determination study on Turkish adult sample. *Turkish J. Neurology*. 2007;13(6):387-94.
 93. Kurt, M. Görsel-uzaysal yeteneklerin bileşenleri. *Klinik Psikiyatri*. 2002;5(2):120-125.
 94. Chung, Y. T., Hsieh, I. C., Lai, M. C., & Huang, C. W. The potential role of neurocognitive rehabilitation in epilepsy. *Int J Neurorehabilitation*. 2014; 1(125): 2376-0281.
 95. Danielsson, J., & Petermann, F. Cognitive deficits in children with benign rolandic epilepsy of childhood or rolandic discharges: a study of children between 4 and 7 years of age with and without seizures compared with healthy controls. *Epilepsy & Behavior*. 2009;16(4): 646-651.
 96. Germanò E., Gagliano A., Magazù A., et al. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: neuropsychological findings. *Epilepsy Res*. 2005; 64(3):137-50.
 97. Benton AL, Varney NR, &Hamsher K.S. Visuospatial judgement. A clinical test. *Arch Neurol*. 1978;35(6):364-367.
 98. Raven J.C., Court J.H., & Raven J. (1992). *Manual for Raven's Standard Progressive Matrices*. Oxford: Oxford Psychologists Pr.
 99. Wechsler D. (1974). *WISC-R Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children- Revised*. Psychological Corporation, New York.
 100. Wechsler D. (2013). *The Wechsler Intelligence Scale for Children*. 4th ed. Pearson, London.
 101. Evirgen, N., Kayhan, E. & Erden, G. Gesell Gelişim Figürleri'nin anasınıfı çocuklarında güvenilirliğine yönelik bir ön çalışma. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*. 2015; 1: 378 -389.
 102. Uluç, S., Gülüm, İ. V., & Çalışır, M. Bender-Geştalt Görsel Motor Koordinasyon Testi-II'nin (BGT-II) Global, Koppitz ve Geri Çağırma Puanlamaları İçin Yargıçlar Arası Güvenirliğin Değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2012; 15(2): 71-79.
 103. Ergenç İ (2000) Dilin beyindeki organizasyonu ve konuşmanın gerçekleşmesi. In: Karakaş S, Aydın H, Erdemir C, Özemesi C (eds). *Multidisipliner yaklaşımla beyin ve kognisyon*. Çizgi Tıp Yayıncılık, Ankara.
 104. Dlugos D.J., Moss EM, Duhaime A.C., et al. Language-related cognitive declines after left temporal lobectomy in children. *Pediatr Neurol*. 1999; 21(1): 444-449.
 105. Koning, T., Versnel, H., Jennekens-Schinkel, A., et.al.

- Collaborative Epilepsy Surgery Programme (DuCESP). Language development before and after temporal surgery in children with intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(11): 2408-2419.
106. Cohen, H., & Le Normand, M. T. Language development in children with simple-partial left-hemisphere epilepsy. *Brain and Language*. 1998; 64(3):409-422.
 107. Völkl-Kernstock, S., Bauch-Prater, S., Ponocny-Seliger, E., & Feucht, M. Speech and school performance in children with benign partial epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Seizure*, 2009; 18(5): 320-326.
 108. Berument, S. K., & Güven, A. G. (2013). 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.
 109. Katz, J., Demir, N., Önen, F., Uzlukaya, A., & Uludağ, A. (1972). Türkçe konuşan çocuklar için Peabody resim kelime testi resim dizisi (Peabody Picture-Vocabulary Test). Ankara Rehberlik ve Araştırma Merkezi, Ankara.
 110. Waaler, P. E., Blom, B. H., Skeidsvoll, H., & Mykletun, A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia*. 2000; 41(7): 802-810.
 111. Helmstaedter, C., Witt, J. A., & Hoppe, C. Evaluating the mediating role of executive functions for antiepileptic drugs' effects on IQ in children and adolescents with epilepsy. *Epilep Behav*. 2019; 96:98-103.
 112. Helmstaedter, C., & Elger, C. E. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease?. *Brain*. 2009; 132(10): 2822-2830.
 113. Freitag, H. & Tuxhorn, I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia*, 2005; 46(4):561-567.
 114. Jalava, M., Sillanpää, M., Camfield, C., & Camfield, P. Social adjustment and competence 35 years after onset of childhood epilepsy: a prospective controlled study. *Epilepsia*. 1997; 38(6):708-715.
 115. Lindsay, J., Ounsted, C., & Richards, P. Long-term Outcome in Children with Temporal Lobe Seizures I: Social Outcome and Childhood Factors. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1979; 21(3): 285-298.
 116. Sibilia, C. Barba, T. Metitieri, G. Michelini, F., et al. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children: a controlled longitudinal study *Epilep Behav*. 2017; 73: 23-30.
 117. Laguitton, V., Boutin, M., Brissart, H., et al. (2023). Neuropsychological assessment in pediatric epilepsy surgery: A French procedure consensus. *Revue Neurologique*. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.08.019>.
 118. Reilly, C., & Neville, B. G. Academic achievement in children with epilepsy: a review. *Epilepsy Research*. 2011; 97(1-2): 112-123.
 119. Bulteau, C., Jambaqué, I., & Dellatolas, G. (2001). Epilepsy, Cognitive Abilities and Education. In: Jambaqué, I., Lasseonde, M., Dulac, O. (eds) *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. Advances in Behavioral Biology, vol 50. Springer, Boston, MA.
 120. Dunn, D. W., Johnson, C. S., Perkins, S. M., et.al. Academic problems in children with seizures: relationships with neuropsychological functioning and family variables during the 3 years after onset. *Epilepsy & Behavior*. 2010; 19(3), 455-461.
 121. Kleen, J. K., Scott, R. C., Holmes, G. L., & Lenck-Santini, P. P. Cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51:79-79.
 122. Rantanen K., Eriksson K., Nieminen P. Cognitive impairment in preschool children with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52(8):1499-505.
 123. Sherlock, C., Madigan, C., Linehan, C., Keenan, L., & Downes, M. Academic attainment following pediatric epilepsy surgery: a systematic review. *Epilepsy & Behavior*. 2022; 134, 108847.
 124. Erden G., Karakaş S., Erdoğan Bakar E., Doğutepe E. (2017). Özgül Öğrenme Bozukluğu Genişletilmiş Nöropsikometri Bataryası El Kitabı (ÖÖB-GNP BATARYASI). Eğitim Yayınevi, Konya.
 125. Erden, G., & Çelik, C. Sesli okuma becerisi ve okuduğunu anlama testinin psikometrik özelliklerinin incelenmesi: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Nesne Psikoloji Dergisi*, 2019; 7(14): 1-18.
 126. Wada, J. A new method of determining the side of cerebral speech dominance: a preliminary report on the intracarotid injection of sodium amylal in man. *Igaku to Seibutsugaku*. 1949; 14: 221-222.
 127. Loring D.W, Lee G.P. (2019). Wada Testing in Pediatric Epilepsy. In: Çataltepe O, Jallo GI (eds) *Pediatric Epilepsy Surgery: Preoperative Assessment and Surgical Treatment*. Thieme Medical Publishers, New York.
 128. Szabo C.A. & Wyllie E. Intracarotid amobarbital testing for language and memory dominance in children. *Epilepsy Res* 1993; 15(3): 239-246.
 129. Hebben, N., & Milberg, W. (2009). *Essentials of Neuropsychological Assessment* John Wiley & Sons., USA.

KONU 3 EPİLEPSİ CERRAHİSİNE HAZIRLIKTA İNVAZİF TETKİKLERLE DEĞERLENDİRME

3.1. İnvaziv Elektrotlar İle Monitorizasyon

Ükühan ÖZTOPRAK¹
Dilek YALNIZOĞLU²

İNVAZİF ELEKTROENSEFALOGRAFİNİN TARİHÇESİ

Günümüzde kullanılan, invazif elektrotlarla modern kayıt teknikleri, 19. yüzyılda başlayıp günümüze kadar uzanan, epilepsi ile ilgilenen nörologlar ve beyin cerrahi uzmanlarının bir arada yürüttükleri disiplinler arası çalışma ve araştırma sürecinin sonucudur.

Alman nöropsikiyatrist Hans Berger'in 1929'da insanda ilk elektroensefalografi (EEG) kaydını yapması nörolojik bilimler açısından 20. yüzyılın çığır açan buluşlarından biri olmuştur. 1930'lu yıllarda Breslau'lu bir Alman nörolog olan Otfried Foerster, Birinci Dünya Savaşı sırasında travmatik beyin yaralanmasına bağlı epilepsisi olan askerlerde epileptojenik odağı belirlemek için, lokal anestezi altında intraoperatif kortikal stimülasyon kullandı.¹ Kanadalı bir beyin cerrahı olan Wilder Penfield, Foerster'e katıldı ve beyin yüzeyinin motor, duyuşal, işitsel ve görüsel temsilleri hakkında ayrıntılı bilgiler içeren, insan serebral korteksinin detaylı haritasını 1930'da

yayımladılar.² Penfield'in daha sonra yürüttüğü çalışmalar ile 'epileptojenik kortikal alanlar' görüşü ortaya çıktı. Hans Berger'in çalışmalarından etkilenen Foerster ve Hans Altenburger, beyin daha ayrıntılı incelenmesi için intrakraniyal kayıtların gerektiğini öne sürdüler. İlk kez, 1934 yılında, beyin tümörlerinde, beyin farklı bölgelerinden yapılan 30 intraoperatif EEG kaydının sonuçlarını yayımladılar. Beyin tümörü vakalarında intraoperatif EEG'nin lokalizasyon değeri ve invazif kayıt sırasında bir iktal nöbet paterni ilk kez tanımlandı.³

Hemen hemen aynı zaman dilimi içinde, Harvard Üniversitesi'nden Hallovell Davis, Frederich A.Gibbs, Erna Gibbs ve Brown Üniversitesi'nden Herbert Jasper'ın çalışmaları sayesinde EEG ile ilgili çalışmalar ve araştırmalar başta Amerika'da olmak üzere dünya çapında hız kazandı. 1940'lı yıllarda ilk kez özel elektrotlar kullanılarak intraserebral kayıtlar yapılmaya başlandı. Wilder Penfield ve bir nörolog olan Herbert Jasper'ın, 1939 yılında 'Montreal Nöroloji Enstitüsü'nde seri epidural elektrotlarla invazif EEG eşliğinde kortikal stimülasyon ve haritalama yapmasıyla

¹ Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., ulkuhan.kaya@hacettepe.edu.tr, ORCID iD:0000-0002-7309-3215

² Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., dileky@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-9294-4305

yonlardır.^{20,27} HFO'ların kayıt edildiği elektrotların bulunduğu bölgenin cerrahi rezeksiyon sınırlarına dahil edildiği hastalarda cerrahi başarının arttığı, uzun dönem nöbet prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir.^{30,31}

İnvazif iktal EEG başlangıç paternleri; doğru akım potansiyel kayması ['Direct current (DC) shift'], düşük voltajlı beta ve gama (15-40 Hz) bandında hızlı aktivite, yüksek voltajlı-düşük frekanslı ritmik delta-teta (1-5 Hz) aktivitesi, ritmik/semi-ritmik veya periyodik diken, keskin dalga veya diken dalga aktivitesi, fokal veya jeneralize elektrodecremental patern, tetra-alfa bandında (5-9 Hz) ritmik sinüzoidal patern şeklinde ortaya çıkabilir.³¹

İntraoperatif elektrokortigrafi (ECoG); ameliyathanede cerrahi öncesi, cerrahi sırasında ve rezeksiyon sonrasında subdural grid/stripler ve derinlik elektrotları kullanılarak, interiktal invazif EEG kaydı alınması ve ameliyathane ortamında seçilmiş hastalarda fonksiyonel korteks haritalaması yapılmasıdır (Resim 3).^{14,15}

İntraoperatif ECoG'de sürekli veya aralıklı diken dalga burstleri veya yüksek frekanslı osilasyonlar kayıt edilebilir. Bu deşarjlara karşılık gelen beyin bölgeleri nöbet başlangıç bölgesi ile korelasyon gösterir. Beta aktivitesinde supresyon veya delta dalgasının kayıt edilmesi, elektrot altındaki korteksin epileptojenik olduğunun diğer göstergesidir. Nadiren kayıt sırasında elektrografik nöbet ve iktal kayıt yakalanabilir. Rezeksiyonu planlanan lezyonun kenarı ve yakınında olan alanın, cerrahi esnasında elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi ile cerrahi rezeksiyona rehberlik edilir. Rezeksiyon sınırları ve genişliği belirlemek minimal rezektif cerrahiye imkan sağlar. ECoG'de sürekli diken çıkaran bölgenin rezeksiyona dahil edildiği çocuk hastaların, cerrahi sonrası daha iyi nöbet prognozuna sahip olduğu gösterilmiştir.³² İntraoperatif ECoG tek aşamalı bir işlemdir, ikinci bir cerrahi uygulamaya gerek yoktur. Fokal kortikal displazi tip II B, gelişimsel epileptojenik tümörler, ensefalomalazi veya tü-

beroskleroz gibi iyi sınırlanmış kortikal lezyonu olan ve ekstraoperatif invazif monitörizasyonun kontrendike olduğu hastalarda rezeksiyon genişliğini belirlemek için kullanılabilir.^{14,15} Seçilmiş hastalarda motor korteks haritalaması yapılabilir. Uyanık cerrahi sırasında kayıt ve haritalama yapılması verimi en üst düzeye çıkarır, ancak çocuk hastalarda veya iş birliği yapamayan hastalarda bu mümkün olmaz.¹⁴ Habitüel nöbet ve iktal EEG kaydı yapılamaması, dil-lisan alanına yönelik kortikal stimülasyon ve fonksiyonel korteks haritalaması yapılamaması, operasyon süresini ve dolayısıyla anestezi altında geçen süreyi uzatması ve EEG bulguların anestezi ilaçlardan etkilenmemesi en önemli dezavantajlarıdır.²⁷

SONUÇ

İnvazif elektrotlarla monitörizasyon, ilaca dirençli fokal epilepsi hastalarında bu alanda deneyimli epilepsi merkezlerinde yapılabilen ileri elektrofizyolojik değerlendirmedir. İnvazif EEG öncesi en önemli aşama, hastanın Faz 1 verilerinin multidisipliner epilepsi konseyinde tartışılarak epileptojenik zon'unun yerleşimi hakkında hipotez oluşturulması ve implantasyon stratejisinin belirlenmesidir. Tercih edilecek implantasyon metodu, epilepsi ekibinin deneyimine ve merkezin tecrübesine göre değişebilir. Doğru hastada, uygun implantasyon ile yapılan invazif EEG sonrası epilepsi cerrahisi yapılan hastalarda cerrahi sonrası nöbetsizlik sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Piotrowska N, Winkler PA. Otfred Foerster. The great neurologist and neurosurgeon from Breslau (Wrocław): his influence on early neurosurgeons and legacy to present-day neurosurgery. *J Neurosurg.* 2007;107(2):451-6.
2. Foerster O, Penfield W. The structural basis of traumatic epilepsy and results of radical operation. *Brain.* 1930; (53): 99-119.
3. Foerster O, Altenburge H. Elektrobiologische Vorgänge an der menschlichen Hirnrinde. *Dtsch Z Nervenheilkd.* 1935;(135): 277-88.
4. Almeida AN, Martinez V, Feindel W. The first case of invasive EEG monitoring for the surgical treatment of epilepsy: historical significance and context. *Epilepsia.* 2005 ;46(7):1082-5.

5. Penfield W, Steelman H. The Treatment of Focal Epilepsy by Cortical Excision. *Ann Surg.* 1947;126(5):740-61.
6. Hayne R, Meyers R. An improved model of a human stereotaxic instrument. *J Neurosurg.* 1950 Sep;7(5):463-6.
7. Reif PS, Strzelczyk A, Rosenow F. The history of invasive EEG evaluation in epilepsy patients. *Seizure.* 2016;(41): 191-5.
8. Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol Clin.* 2015;45(1):113-9.
9. Ajmone-Marsan C, Van Buren J. Epileptiform activity in cortical and subcortical structures in the temporal lobe of man. *UCLA Forum Med Sci.* 1958(89): 79-108.
10. Pampiglione G, Kerridge J. EEG abnormalities from the temporal lobe studied with sphenoidal electrodes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1956;19(2):117-29.
11. Wieser HG, Elger CE, Stodieck SR. The 'foramen ovale electrode': a new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;61(4):314-22.
12. Minotti L, Montavont A, Scholly J, Tyvaert L, Taussig D. Indications and limits of stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin.* 2018;48(1):15-24.
13. Cossu M, Cardinale F, Castana L, Nobili L, Sartori I, Lo Russo G. Stereo-EEG in children. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(8):766-78.
14. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: indications, modalities, and techniques. *Epilepsia.* 2016; 57(11):1735-47.
15. Baumgartner C, Koren JP, Britto-Arias M, Zoche L, Pirker S. Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery. *F1000Res.* 2019;29;8:1918.
16. Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, Mikati MA. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(2):102-14.
17. Skoch J, Adelson PD, Bhatia S, et al. Subdural grid and depth electrode monitoring in pediatric patients. *Epilepsia.* 2017;58(1):56-65.
18. Bingaman WE, Bulacio J. Placement of subdural grids in pediatric patients: technique and results. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(11):1897-904.
19. Lesser RP, Crone NE, Webber WRS. Subdural electrodes. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(9):1376-1392.
20. Nair DR, Burgess R, McIntyre CC, Lüders H. Chronic subdural electrodes in the management of epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(1):11-28.
21. Arya R, Mangano FT, Horn PS, Holland KD, Rose DF, Glauser TA. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2013;54(5):828-39.
22. Gholipour T, Koubeissi MZ, Shields DC. Stereotactic electroencephalography. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;189:105640.
23. Alomar S, Jones J, Maldonado A, Gonzalez-Martinez J. The Stereo-Electroencephalography Methodology. *Neurosurg Clin N Am.* 2016;27(1):83-95.
24. Fiani B, Jarrah R, Doan T, Shields J, Houston R, Sarno E. Stereoelectroencephalography versus Subdural Electrode Implantation to Determine Whether Patients with Drug-resistant Epilepsy Are Candidates for Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2021;15;61(6):347-355.
25. Yamamoto T. Recent Advancement of Technologies and the Transition to New Concepts in Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2020;15;60(12):581-593.
26. Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin.* 2018;48(1):5-13.
27. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, Libenson MH, Mathern GW, Cross JH. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia.* 2014;55(4):507-18.
28. Lhatoo S, Lacuey N, Ryvlin P. Principles of Stereotactic Electroencephalography in Epilepsy Surgery. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33(6):478-482.
29. Shah AK, Mittal S. Invasive electroencephalography monitoring: Indications and presurgical planning. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(1):89-94.
30. Fujiwara H, Greiner HM, Lee KH, et al. Resection of ictal high-frequency oscillations leads to favorable surgical outcome in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2012; 53(9):1607-17.
31. Tao J, Ebersole J.S. (2011). Subdural Electrode Corticography. In: Ebersole J.S (Ed) *Current Practice of Clinical Electroencephalography* Vol: 367-392, Wolters Kluwer Health: Philadelphia.
32. Greiner HM, Horn PS, Tenney JR, et al. Preresection intraoperative electrocorticography (EC oG) abnormalities predict seizure-onset zone and outcome in pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2016; 57(4):582-9.

KONU 3 EPİLEPSİ CERRAHİSİNE HAZIRLIKTA İNVAZİF TETKİKLERLE DEĞERLENDİRME

3.2. Çocuklarda İnvazif Elektrotlarla Kortikal Stimülasyon ve Haritalama

Ülkühan ÖZTOPRAK¹

Dilek YALNIZOĞLU²

GİRİŞ

Epilepsi cerrahisinin ana hedefi, hastada herhangi bir nörolojik defisite yol açmaksızın nöbetsizlik sağlamaktır. Bu amaçla, çıkarılması planlanan epileptojenik alanın ve/veya lezyonun, motor, konuşma ve görmeden sorumlu kritik korteks alanlarına yakın olduğu hastalarda, korteksin invazif elektrotlar (subdural elektrot veya derinlik elektrodu) aracılığıyla stimüle edilerek, kritik korteks alanlarının ve güvenli rezeksiyon sınırlarının belirlenmesine 'kortikal stimülasyon ile haritalama' denir. Kortikal stimülasyon ile haritalama, subdural veya derinlik elektrotlarına elektrik stimülasyonu verilerek gerçekleştirilir. Derinlik elektrotları ile giral yüzeylerin kaplanması subdural elektrotlara kıyasla daha kısıtlıdır. Bu nedenle, dil alanı haritalama veya atipik kortikal temsil bölgelerini tanımlamak için gerekli olan kortikal yüzeyin kapsamlı bir şekilde haritalanmasında genellikle subdural elektrotlar tercih edilir.¹

İnvazif elektrotlarla kortikal haritalama ekstraoperatif ve intraoperatif yapılabilir. Bu yazıda

çocuklarda ekstraoperatif kortikal stimülasyon (EKS) ve haritalamadan bahsedilecektir.

STİMÜLASYON ÖNCESİ HAZIRLIK

Elektriksel kortikal stimülasyon ve haritalama, stimülatörün ayarlanması, elektroensefalografi (EEG) kayıt ekipmanının çalıştırılması, stimülasyon sırasında EEG bulgularını değerlendiren, hastanın stimülasyona verdiği motor ve davranışsal tepkileri, lisan fonksiyonlarındaki değişiklikleri gözlemleyen deneyimli bir ekip tarafından yapılmalıdır. Kortikal stimülasyon ile haritalama, invazif elektrotlarla video-EEG monitörizasyonunda yeterli sayıda nöbet kaydedildikten sonra, video-EEG kaydının sonuna doğru yapılır. Kortikal stimülasyon öncesinde antinöbet ilaç dozları azaltılmış ise, tekrar idame dozlara çıkılır ve stimülasyon öncesi antinöbet ilaç yüklemesi yapılabilir.¹

Stimülasyon öncesi çocuğun başlangıçtaki nörolojik bulguları ve ilgili fonksiyonel alanların test edilmesi sırasında iş birliği yapma potansiyeli değerlendirilmelidir. Görme alanı, fokal güçsüz-

¹ Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., ulkuhan.kaya@hacettepe.edu.tr, ORCID iD:0000-0002-7309-3215

² Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., dileky@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-9294-4305

SONUÇ

Çocuklarda kortikal stimülasyonla haritalama, rezektif cerrahi öncesi kritik korteks sınırlarını belirlemek için altın standarttır. Çocuklarda kortikal haritalama maturasyonel nedenler ve alta yatan etiyolojik nedenlere bağlı olarak yetişkinlerden farklılık gösterir. Çocuklara özgü stimülasyon stratejileri ile erken çocukluk döneminde bile kritik korteks fonksiyonları doğru haritalanabilir. Fonksiyonel haritalama sonuçları, invazif elektroensefalografi verileri ile birleştirildikten sonra, kritik korteks ve epileptojenik bölge ilişkisi belirlenebilir ve güvenli rezeksiyon planlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Jayakar P. Cortical Electrical Stimulation Mapping: Special Considerations in Children. *J Clin Neurophysiol.* 2018;35(2):106-109.
2. Hyslop A, Duchowny M. Electrical stimulation mapping in children. *Seizure.* 2020;77:59-63.
3. So EL, Alwaki A. A Guide for Cortical Electrical Stimulation Mapping. *J Clin Neurophysiol.* 2018;35(2):98-105.
4. Grande KM, Ihnen SKZ, Arya R. Electrical Stimulation Mapping of Brain Function: A Comparison of Subdural Electrodes and Stereo-EEG. *Front Hum Neurosci.* 2020 ;7;14:611291.
5. Zea Vera A, Aungaroon G, Horn PS, et al. Language and motor function thresholds during pediatric extra-operative electrical cortical stimulation brain mapping. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(10):2087-2093.
6. Schuele SU, McIntyre C, Lüders H O. (2008). General principles of cortical mapping by electrical stimulation. In: Lüders HO (ed). *Textbook of epilepsy surgery.* Vol 963-978. Informa UK.
7. Chitoku S, Otsubo H, Harada Y, et al. Extraoperative cortical stimulation of motor function in children. *Pediatr Neurol.* 2001;24(5):344-50.
8. Tanner AS LHO. (2008) Cortical mapping by electrical stimulation of subdural electrodes: primary somatosensory and motor areas. In: Lüders HO (ed). *Textbook of epilepsy surgery.* Vol 978-982. Informa UK.
9. Dinner DS, Lüders HO. (2008) Cortical mapping by electrical stimulation of subdural electrodes: supplementary sensorimotor area in human. In: Lüders HO (ed). *Textbook of epilepsy surgery.* Vol 991-1000. Informa UK.
10. Lüders H, Lesser RP, Dinner DS, Morris HH, Wyllie E, Godoy J. Localization of cortical function: new information from extraoperative monitoring of patients with epilepsy. *Epilepsia.* 1988;29 Suppl 2:S56-65.
11. Smyth P. (2008) Cortical mapping by electric stimulation of subdural electrodes: negative motor areas. In: Lüders HO (ed). *Textbook of epilepsy surgery.* Vol 1023-1030. Informa UK.
12. Tandon N. (2008). Cortical mapping by electrical stimulation of subdural electrodes: language areas. In: Lüders HO (ed). *Textbook of epilepsy surgery.* Vol 1041-1055. Informa UK.
13. Lee HW, Hong SB, Seo DW, Tae WS, Hong SC. Mapping of functional organization in human visual cortex: electrical cortical stimulation. *Neurology.* 2000;22;54(4):849-54.
14. Hoppe M. (2008). Cortical mapping by electrical stimulation: other eloquent areas. In: Lüders HO (ed). *Textbook of epilepsy surgery.* Vol 1056-1065. Informa UK.
15. Blume WT, Jones DC, Pathak P. Properties of after-discharges from cortical electrical stimulation in focal epilepsies. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(4):982-9.
16. Alarcon G, Nawoor L, Valentin A. Electrical Cortical Stimulation: Mapping for Function and Seizures. *Neurosurg Clin N Am.* 2020;31(3):435-448.
17. Motamedi GK, Lesser RP, Miglioretti DL, et al. Optimizing parameters for terminating cortical afterdischarges with pulse stimulation. *Epilepsia.* 2002;43(8):836-46.
18. Arya R, Aungaroon G, Zea Vera A, et al. Fosphenytoin pre-medication for pediatric extra-operative electrical stimulation brain mapping. *Epilepsy Res.* 2018;140:171-176.

KONU 4 EPİLEPSİ CERRAHİSİ TEKNİKLERİ

Dicle KARAKAYA¹
Burçak BİLGİNER²

GİRİŞ

Epilepsi cerrahisinde iki temel yaklaşım bulunmaktadır. İlki, epileptik odak lokalize edilebiliyorsa, re-zeksiyon/diskonneksiyon cerrahisidir. Alternatif yaklaşım ise palyatif cerrahidir ve korpus kallozotomi, vagal sinir stimülasyonu (VNS) ve diğer nörostimülasyon prosedürlerini içerir.

TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ VE CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Mezial Temporal Skleroz

En epileptojenik bölge olan temporal lob aynı zamanda yetişkinlerde en yaygın etiyolojik neden olan mezial temporal skleroz (MTS) ile birlikte rezektif cerrahi için de en yaygın hedeftir. Ancak çocuklarda epilepsi sıklıkla ektemporal kaynaklıdır, saf mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) ve MTS ise daha az sıklıkta görülür.² Çocuklarda görülen MTS ise genellikle yetişkinlere göre daha fazla dual patoloji ile ilişkilidir. MTS'li çocuk hastaların temporal lobektomi örneklerinin patolojik değerlendirmesinde, genellikle sadece hipokampal skleroz değil, aynı zamanda hasta-

ların %32,9'una düşük dereceli epilepsi ile ilişkili tümörlerin ('Low-Grade Epilepsy-Associated Tumors', LEATs) eşlik ettiği gösterilmiştir.³

Mezial temporal yapılar, hipokampus, amigdala, parahipokampal girus ve entorhinal korteksi içerir. MTS, amigdala dahil olsun olmasın, hipokampusun atrofisi ve gliozisidir. MTS, temporal lobektomi geçiren tüm hastaların %50-65'inde TLE'nin nedenidir, ancak epilepsi cerrahisi geçiren pediatrik hastaların sadece %15'inde görülür.⁴ Yeni tanı konmuş nöbeti olan çocuklarda MTS prevalansı yetişkinlerden çok daha düşüktür, refrakter pediatrik epilepsinin yaklaşık %1'ini oluşturur.⁵ Kompleks febril nöbet geçmişi olan hastaların (fokal nöbet geçiren veya 15 dakikadan daha uzun süren nöbet geçiren veya 24 saatlik bir periyotta iki veya daha fazla nöbet geçiren hastalar) epilepsi ve MTS insidansı artmıştır.^{6,7}

MTS'de antinöbet ilaç kullanımı ile optimal tedavi başarısız olduğunda cerrahi müdahale düşünülür. Cerrahiye ertelemek, özellikle pediatrik hastalarda uzun dönem sonuçları kötüleştirilebilir; dirençli epilepsi biliş ve davranış üzerinde olumsuz sonuçlara neden olabilir. TLE'li hastaları

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD., diclekarakaya89@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1939-6802

² Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD., burcak@tr.net, ORCID iD: 0000-0001-9667-3709

invazif bir tedavi seçeneğidir.⁵³ Lazerle indüklenen termal terapi (LITT), doku ışık emilimi yoluyla ablasyon yapabilmek için ısıyı kullanır. LITT'nin T1 ağırlıklı MRG uyumluluğu, beyindeki önemli yapıların dikkate alınarak ablasyon alanının termal haritalanmasını ve izlenmesini sağlar.

MRIGLITT, genel anestezi altında tek bir delik aracılığıyla uygulanır. Prosedür, çerçevesiz, robotik veya geleneksel çerçeve tabanlı stereotaksi kullanılarak yapılabilir. Verilen ısı, gerçek zamanlı MRG termografi aracılığıyla izlenir; istenen ablasyon elde edilene kadar ek ısı ve lazer probunun yeniden konumlandırılması gerekebilir.

Ablasyon, başlangıç, sonraki veya tekrarlanan tedavi olarak veya diğer terapilere ek olarak bir seçenektir. Hedeflenen lezyonun şekline ve boyutuna uygun öngörülebilir bir hasar yaratır. MRIGLITT, tek veya çoklu hedefler için tek bir seansta, tek veya çoklu lazerler kullanılarak ve her lezyon için tek veya ek ablasyonlarla yapılabilir. MRIGLITT'nin, yetişkinlerde epilepsi tedavisinde etkili bir seçenek olduğu bildirilmiştir, ancak çocuklarda kullanımıyla ilgili veriler yeterli değildir. Minimal cerrahi tekniklerin uygulandığı hastalarda nöbet kontrolü sağlanamazsa, uygun vakalarda rezektif cerrahi teknikleri tekrar gündeme gelebilir.

KAYNAKLAR

1. Sinclair DB, Wheatley M, Aronyk K, et al. Pathology and neuroimaging in pediatric temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Pediatr Neurosurg.* 2001;35(5):239-246.
2. Bourgeois M, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, et al. Surgery of epilepsy associated with focal lesions in childhood. *J Neurosurg.* 1999;90(5):833-842.
3. Gunbey C, Soylemezoglu F, Bilginer B, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis and etiologic diversity in children with temporal lobectomy. *Epilepsy Behav.* 2020;112:107380.
4. Blume WT, Hwang PA. Pediatric candidates for temporal lobe epilepsy surgery. *Can J Neurol Sci.* 2000;27 Suppl 1:S14-19; discussion S20-11.
5. Bourgeois BF. Temporal lobe epilepsy in infants and children. *Brain Dev.* 1998;20(3):135-141.
6. Davies KG, Hermann BP, Dohan FC, Jr., Foley KT, Bush AJ, Wyler AR. Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res.* 1996;24(2):119-126.
7. Lewis DV. Febrile convulsions and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 1999;12(2):197-201.
8. Benifla M, Otsubo H, Ochi A, et al. Temporal lobe surgery for intractable epilepsy in children: an analysis of outcomes in 126 children. *Neurosurgery.* 2006;59(6):1203-1213; discussion 1213-1204.
9. Clusmann H, Kral T, Gleissner U, et al. Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery.* 2004;54(4):847-859; discussion 859-860.
10. Feindel W, Leblanc R, de Almeida AN. Epilepsy surgery: historical highlights 1909-2009. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 3:131-151.
11. Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, Williamson PD, Novelly RA. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery.* 1984;15(5):667-671.
12. Adelson PD. Temporal lobectomy in children with intractable seizures. *Pediatr Neurosurg.* 2001;34(5):268-277.
13. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, Andermann F, Dubeau F. Long-term seizure outcome after mesial temporal lobe epilepsy surgery: cortical amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg.* 2008;108(3):517-524.
14. Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia.* 2008;49(8):1296-1307.
15. Olivier A. Transcortical selective amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci.* 2000;27 Suppl 1:S68-76; discussion S92-66.
16. Park TS, Bourgeois BF, Silbergeld DL, Dodson WE. Subtemporal transparahippocampal amygdalohippocampectomy for surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. Technical note. *J Neurosurg.* 1996;85(6):1172-1176.
17. Shimizu H, Suzuki I, Ishijima B. Zygomatic approach for resection of mesial temporal epileptic focus. *Neurosurgery.* 1989;25(5):798-801.
18. Türe U, Harput MV, Kaya AH, et al. The paramedian supracerebellar-transtentorial approach to the entire length of the mediobasal temporal region: an anatomical and clinical study. Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2012;116(4):773-791.
19. Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol.* 1982;17(6):445-457.
20. Yasargil MG, Krayenbuhl N, Roth P, Hsu SP, Yasargil DC. The selective amygdalohippocampectomy for intractable temporal limbic seizures. *J Neurosurg.* 2010;112(1):168-185.
21. Clusmann H, Kral T, Fackeldey E, et al. Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(11):1589-1596.

22. Bronen RA, Fulbright RK, Spencer DD, Spencer SS, Kim JH, Lange RC. MR characteristics of neoplasms and vascular malformations associated with epilepsy. *Magn Reson Imaging*. 1995;13(8):1153-1162.
23. Cataltepe O, Turanli G, Yalnizoglu D, Topcu M, Akalan N. Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children. *J Neurosurg*. 2005;102(3 Suppl):280-287.
24. Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg*. 2017;127(5):1147-1152.
25. Sevy A, Gavaret M, Trebuchon A, et al. Beyond the lesion: the epileptogenic networks around cavernous angiomas. *Epilepsy Res*. 2014;108(4):701-708.
26. Jehi LE, Palmmini A, Aryal U, Coras R, Paglioli E. Cerebral cavernous malformations in the setting of focal epilepsies: pathological findings, clinical characteristics, and surgical treatment principles. *Acta Neuropathol*. 2014;128(1):55-65.
27. Cossu M, Raneri F, Casaceli G, Gozzo F, Pelliccia V, Lo Russo G. Surgical treatment of cavernoma-related epilepsy. *J Neurosurg Sci*. 2015;59(3):237-253.
28. Bartolomei JC, Christopher S, Vives K, Spencer DD, Piepmeier JM. Low-grade gliomas of chronic epilepsy: a distinct clinical and pathological entity. *J Neurooncol*. 1997;34(1):79-84.
29. Bilginer B, Yalnizoglu D, Soylemezoglu F, et al. Surgery for epilepsy in children with dysembryoplastic neuroepithelial tumor: clinical spectrum, seizure outcome, neuroradiology, and pathology. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(4):485-491.
30. Drake J, Hoffman HJ, Kobayashi J, Hwang P, Becker LE. Surgical management of children with temporal lobe epilepsy and mass lesions. *Neurosurgery*. 1987;21(6):792-797.
31. Gunbey C, Bilginer B, Oguz KK, et al. Lesional resective epilepsy surgery in childhood: Comparison of two decades and long-term seizure outcome from a single center. *Epilepsy Res*. 2022;181:106882.
32. Tandon N, Esquenazi Y. Resection strategies in tumoral epilepsy: is a lesionectomy enough? *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 9:72-78.
33. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW, Taskforce IPESS. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2008;49(1):146-155.
34. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol*. 1998;44(5):740-748.
35. Paolicchi JM, Jayakar P, Dean P, et al. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology*. 2000;54(3):642-647.
36. 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.
37. Centeno RS, Yacubian EM, Sakamoto AC, Ferraz AF, Junior HC, Cavalheiro S. Pre-surgical evaluation and surgical treatment in children with extratemporal epilepsy. *Childs Nerv Syst*. 2006;22(8):945-959.
38. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):525-537.
39. De Ribaupierre S, Delalande O. Hemispherotomy and other disconnective techniques. *Neurosurg Focus*. 2008;25(3):E14.
40. Rasmussen T. Hemispherectomy for seizures revisited. *Can J Neurol Sci*. 1983;10(2):71-78.
41. Ignelzi RJ, Bucy PC. Cerebral hemidecortication in the treatment of infantile cerebral hemiatrophy. *J Nerv Ment Dis*. 1968;147(1):14-30.
42. Winston KR, Welch K, Adler JR, Erba G. Cerebral hemi-corticectomy for epilepsy. *J Neurosurg*. 1992;77(6):889-895.
43. Sarkis RA, Jehi L, Najm IM, Kotagal P, Bingaman WE. Seizure outcomes following multilobar epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012;53(1):44-50.
44. Daniel RT, Meagher-Villemure K, Farmer JP, Andermann F, Villemure JG. Posterior quadrant epilepsy surgery: technical variants, surgical anatomy, and case series. *Epilepsia*. 2007;48(8):1429-1437.
45. Turanli G, Yalnizoglu D, Genc-Acikgoz D, Akalan N, Topcu M. Outcome and long term follow-up after corpus callosotomy in childhood onset intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst*. 2006;22(10):1322-1327.
46. Morrell F, Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg*. 1989;70(2):231-239.
47. 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.
48. Jimenez AJ, Garcia-Verdugo JM, Gonzalez CA, et al. Disruption of the neurogenic niche in the subventricular zone of postnatal hydrocephalic hyh mice. *J Neuro-pathol Exp Neurol*. 2009;68(9):1006-1020.
49. Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia*. 2017;58(6):1005-1014.
50. Sun FT, Morrell MJ, Wharen RE, Jr. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2008;5(1):68-74.
51. Kalina M, Lisk R, Vojtech Z, et al. Stereotactic amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy: promising results in 16 patients. *Epileptic Disord*. 2007;9 Suppl 1:S68-74.
52. Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguiere F, Sindou M. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia*. 2004;45(11):1368-1374.
53. Tovar-Spinoza Z, Carter D, Ferrone D, Eksioğlu Y, Huc-kins S. The use of MRI-guided laser-induced thermal ablation for epilepsy. *Childs Nerv Syst*. 2013;29(11):2089-2094.

KONU 5 NÖROSTİMÜLASYON

Ceren GÜNBEY¹
Meral TOPÇU²

GİRİŞ

Farklı mekanizmalar üstünden etki eden yeni nesil nöbet önleyici ilaçların sayısında son yıllarda giderek artış olmasına rağmen ilaç tedavisine dirençli epilepsi hastaları önemli bir grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri gündeme gelir. Nörostimülasyon, dirençli epilepsi tanısı ile izlenen, epilepsi cerrahisi için uygun aday olmayan ya da cerrahi sonrası nöbetleri devam eden hastalarda kullanılan palyatif bir seçenektir. Nörostimülasyon, klinik uygulamada, beyne non-invazif veya invazif bir şekilde elektriksel veya manyetik akımlar iletmek ve böylece nöbet baskılanmasını sağlamak için nöronal aktiviteyi modüle etmeyi amaçlayan farklı teknikleri kapsar.¹ Bu bölümde invazif nörostimülasyon modaliteleri tartışılacaktır.

VAGAL SINİR STİMÜLASYONU

Vagal sinir stimülasyonu (VNS) sol vagus sinirine sarılı elektrotlar ve bununla bağlantılı, esas olarak sol pektoral kasa implante edilen 'pulse' jeneratöründen oluşan invazif bir nörostimülasyon uygula-

masıdır. Vagal sinir stimülasyonu, 1994 yılında Avrupa'da 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erişkin ve 12 yaşın üzerindeki adolesan yaş grubu dirençli epilepsi hastalarında ek tedavi olarak onaylanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde dört yaş ve üzerindeki hastalardaki onayını 2017 yılında almıştır, ABD dışında daha küçük yaşlar için de onaylıdır.² Epilepsi endikasyonuna ek olarak erişkinlerde depresyonda seçilmiş bir hasta popülasyonunda kullanım onayı almış, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda da kullanılmaya başlanmıştır, ancak henüz bu hastalıklarda ABD Gıda ve İlaç Dairesi ('Food and Drug Administration'-FDA) onayı alınmamıştır.²

Etki Mekanizması

Vagal sinir stimülasyonu uygulamasında stimülasyondan sonra oluşan aksiyon potansiyelleri vagus siniri boyunca yukarı doğru ilerler ve soliter traktus çekirdeğine (STN) ulaşır. Buradan diğer çekirdeklere, limbik bölgeye ve kortikal alanlara yapılan projeksiyonlar, epilepsi ile ilişkili yollarda nörotransmitter düzeyinde değişikliklere neden

¹ Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD., cerengunbey06@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2244-828X

² Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD. (emekli öğretim üyesi), mrltopcu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0484-8888

non-farmakolojik tedaviler ile nöbetleri kontrol altında olmayan epilepsi hastalarının tedavisinde etkinliğini gösterdiği vurgulanmıştır. Hastaların %75'ine yakın bir grubunda uzun dönemde %50 ve üzerinde nöbet sıklığında azalma izlendiği, cerrahi komplikasyon açısından görece güvenli bir işlem olduğu vurgulanmıştır. Bununla birlikte DBS sonrası gözlenen psikiyatrik sorunlara dikkat çekilmiştir.²⁰ Hipokampus, subtalamik nükleus gibi diğer bölgeler de DBS'de hedeflenmiş, bu bölgelerden talamusun sentromedian nükleusunun uyarılmasının jeneralize epilepsilerde ve Lennox-Gastaut sendromunda iyi sonuçlar verdiği, hipokampusun uyarılmasının ise temporal lob epilepsilerinde umut vaat ettiği bildirilmiştir.¹⁸

Derin beyin stimülasyonu çocuk hastalarda epilepside onaylı değildir. 2018 yılında yayımlanan bir sistematik derlemede 21 çalışmada yer alan 4-18 yaş arası 40 hasta gözden geçirilmiştir. 21 Hastalardaki implantasyon bölgeleri sırasıyla: talamusun sentromedian nükleusu (n:18), anterior talamik nükleus (n:8) hipokampus (n:5), bilateral subtalamik nükleus (n:4), posteromedial hipotalamus (n:2), mammillo-talamik yol (n:2) ve zona insertanın kaudal kısmı (n:1) şeklindedir. Sonuç olarak, 40 hastanın 5'inde (%12,5) nöbetsizlik izlenmiş ve 40 hastanın 34'ünde (%85) DBS stimülasyonu ile nöbet yükünün azaldığı görülmüştür.

Pediyatrik epilepsi hastalarında DBS komplikasyonları ile ilgili yeterli veri yoktur. Hareket bozukluğu endikasyonu ile DBS implante edilen hastalara benzer olarak intrakraniyal kanamalar ve elektrot malpozisyonu, elektrotların kırılması, elektrot migrasyonu, enfeksiyon ve stimülasyona bağlı yan etkiler görülebilir. Ölüm bildirilmemiştir.²²

DUYARLI NÖROSTİMÜLASYON

Duyarlı Nörostimülasyon (responsive neurostimulation, RNS) nöbet başlangıç bölgesindeki elektro-kortikal aktiviteyi otomatik olarak analiz eden ve nöbeti sonlandırmak için stimülasyon veren kapalı döngü bir nörostimulatördür. Kasım

2013'te ABD, RNS'yi ilaca dirençli, fokal başlangıçlı nöbetleri olan ve en fazla iki epileptojenik odağı bulunan erişkin hastalarda yardımcı bir tedavi olarak onaylamıştır. Avrupa'da onayı yoktur. Sürekli elektrokortikografi (ECoG) kaydetme ve saklama avantajı sunan RNS, uzun süreli ECoG verilerinin incelenmesine olanak sağlar. Çocuklarda onaylı değildir, sınırlı sayıda hastada deneyim mevcuttur. Kırk altı pediatrik hastayı değerlendiren bir meta analizde başarı oranı %70'in üzerinde bildirilmiştir.²³ Amerika Birleşik Devletleri'nde 12 merkezin katıldığı güncel bir çalışmada 56 pediatrik hasta incelenmiş, bu çocuklar implantasyon sonrası ortalama yaklaşık bir yıl izlenmiş, %60'ı aşan oranlarda uzun dönemde %50 ve üzerinde nöbet sıklığında azalma izlendiği ve komplikasyon oranının düşük olduğu vurgulanmıştır.²⁴

SONUÇ

Farklı teknikleri içeren nörostimülasyon tedavileri, dirençli epilepsi nedeniyle izlenen çocuk ve erişkin hastalarda palyatif tedavi seçeneği olarak önemini korumaktadır. Günümüzde en iyi bilinen VNS zaman içinde teknolojik olarak yenilenirken, DBS ve RNS kullanımı ile ilgili tecrübe giderek artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Starnes K, Miller K, Wong-Kiesel L, Lundstrom BN. A Review of Neurostimulation for Epilepsy in Pediatrics. *Brain Sci.* 2019 Oct 18;9(10).
2. Toffa DH, Touma L, El Meskine T, Bouthillier A, Nguyen DK. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure.* 2020 Dec;83:104-23.
3. Carron R, Roncon P, Lagarde S, Dibue M, Zanello M, Bartolomei F. Latest Views on the Mechanisms of Action of Surgically Implanted Cervical Vagal Nerve Stimulation in Epilepsy. *Neuromodulation.* 2023 Apr;26(3):498-506.
4. 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 Sep;54(9):855-61.

5. Bagic AI, Verner R, Afra P, Benbadis S, Group AS. AS-CEND: A randomized controlled trial of titration strategies for vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2023 Aug;145:109333.
6. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 3;2015(4):CD002896.
7. Afra P, Adamolekun B, Aydemir S, Watson GDR. Evolution of the Vagus Nerve Stimulation (VNS) Therapy System Technology for Drug-Resistant Epilepsy. *Front Med Technol.* 2021;3:696543.
8. 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 Sep;110:107147.
9. Arhan E, Serdaroglu A, Kurt G, et al. The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy: practical experience at a Turkish tertiary referral center. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010 Jul;14(4):334-9.
10. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg.* 2011 Dec;115(6):1248-55.
11. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr.* 2011 May;7(5):491-500.
12. Orosz I, McCormick D, Zamponi N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia.* 2014 Oct;55(10):1576-84.
13. Jain P, Arya R. Vagus Nerve Stimulation and Seizure Outcomes in Pediatric Refractory Epilepsy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology.* 2021 Apr 13.
14. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Research.* 2000 12/01/;42(2):203-10.
15. Ergene E, Behr PK, Shih JJ. Quality-of-Life Assessment in Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav.* 2001 Jun;2(3):284-7.
16. Wang HJ, Tan G, Zhu LN, et al. Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure.* 2019 Mar;66:53-60.
17. Johnson MD, Miocinovic S, McIntyre CC, Vitek JL. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics.* 2008 Apr;5(2):294-308.
18. Foutz TJ, Wong M. Brain stimulation treatments in epilepsy: Basic mechanisms and clinical advances. *Biomed J.* 2022 Feb;45(1):27-37.
19. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2010 May;51(5):899-908.
20. Sobstyl M, Stapinska-Syniec A, Iwanski S, Rylski M. Clinical Efficacy and Safety Profile of Anterior Thalamic Stimulation for Intractable Epilepsy. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2021 Nov;82(6):568-80.
21. Yan H, Toyota E, Anderson M, et al. A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood. *J Neurosurg Pediatr.* 2018 Nov 30;23(3):274-84.
22. Mertens A, Boon P, Vonck K. Neurostimulation for childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Jul 14.
23. Khan M, Paktiawal J, Piper RJ, Chari A, Tisdall MM. Intracranial neuromodulation with deep brain stimulation and responsive neurostimulation in children with drug-resistant epilepsy: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr.* 2021 Oct 22:1-10.
24. Singh RK, Eschbach K, Samanta D, et al. Responsive Neurostimulation in Drug-Resistant Pediatric Epilepsy: Findings From the Epilepsy Surgery Subgroup of the Pediatric Epilepsy Research Consortium. *Pediatr Neurol.* 2023 Jun;143:106-12

FEBRİL KONVÜLZİYON

Dilek TÜRKMEN¹
Mehmet CANPOLAT²

GİRİŞ

Febril konvülsiyon, genellikle 6 ay ile 6 yaş arasında görülen ateşle ilişkili konvülsiyonlardır.¹ Febril konvülsiyonlar genellikle iyi huylu olarak kabul edilir ve vakaların çoğunda uzun vadeli nörolojik komplikasyonlar görülmez.² Febril konvülsiyon diyebilmek için, 38,3°C'den yüksek bir ateş ile ilişkili bir konvülsiyon olması, altta yatan merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu veya enflamasyonunun olmaması, konvülsiyonlara sebep olabilecek akut metabolik bir patolojinin olmaması ve önceden geçirilmiş afebril konvülsiyon öyküsünün olmaması gerekir.³⁻⁵ Febril konvülsiyonlar, basit ve komplike febril konvülsiyon olarak 2 gruba ayrılır.⁶ En sık olarak görülen basit febril konvülsiyonlar jeneralize, 15 dakikadan kısa süren ve 24 saatlik bir süre içinde tekrarlamayan nöbetlerle karakterizedir. Çoğu basit febril konvülsiyonlar 5 dakikadan kısa sürdüğünden, basit ve komplike nöbetleri ayırt etmek için daha uygun bir süre olarak 10 dakika önerilmiştir.⁷ Komplike febril konvülsiyonlar ise, fokal başlangıçlı, 15 dakikadan uzun süren veya 24 saat içinde birden çok meydana gelen nöbetlerle tanımlanır.⁸

Febril status epileptikus (FSE) terimi genellikle 30 dakikadan uzun süren nöbetleri tanımlamak için kullanılır.^{8,9}

EPİDEMİYOLOJİ

Febril konvülsiyonlar, bebeklerde ve küçük çocuklarda en sık görülen nörolojik bozukluktur. Beş yaşından küçük çocukların yaklaşık % 2 ila 4'ünde görülür ve görülme sıklığı 12 ila 18 ay arasında zirve yapar. Erkeklerde daha sık olmakla birlikte yaklaşık olarak erkek/kız oranı 1,6:1'dir.^{3, 4, 10} Çocukların sadece % 6-15'inde dört yaşından sonra ilk nöbet görülür.^{11, 12} Bazı popülasyonlar Japonlar (%3.4 ile %9.3 arasında değişmekte) ve Hintliler (% 5-10) gibi diğer toplumlardan daha yüksek bir prevalansa sahiptir.¹²⁻¹⁴ Ayrıca, Finlandiya, Japonya ve ABD'de mevsimsel arasında insidansında farklılık olduğu bildirilmiş ve en yüksek insidansın kış aylarında olduğu ve en düşük insidansın ise yaz aylarında olduğu gözlenmiştir.¹⁵ ¹⁶ Ülkemizde, Kayseri ili ve çevresinde Canpolat ve ark. tarafından yapılan çalışmada febril konvülsiyon prevalansı kızlarda %4.2, erkeklerde %4.3 olup, toplam prevalans ise %4.3 olarak bulunmuştur.¹⁷

¹ Yandal Arş. Gör., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji AD., dilek_bldk@hotmail.com, ORCID i D:0000-0002-4722-9510

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., drmehmetcanpolat@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2197-8433

KAYNAKLAR

- Paul SP, Eaton M. At a glance: Febrile convulsion in children. *J Fam Health Care*. 2013;23(1):34, 36-37.
- Sorg AL, von Kries R, Borggraefe I. Cognitive disorders in childhood epilepsy: a comparative longitudinal study using administrative healthcare data. *J Neurol*. 2022;269(7):3789-3799.
- Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127(2):389-394.
- Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev*. 2017;39(1):2-9.
- Wilmschurst 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.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med*. 1976;295(19):1029-1033.
- Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol*. 2011;70(1):93-100.
- Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia*. 1996;37(2):126-133.
- Maytal J, Shinnar S. Febrile status epilepticus. *Pediatrics*. 1990;86(4):611-616.
- Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context*. 2018;7:212536.
- Paul SP, Blaikley S, Chinthapalli R. Clinical update: febrile convulsion in childhood. *Community Pract*. 2012;85(7):36-38.
- Tiwari A, Meshram RJ, Kumar Singh R. Febrile Seizures in Children: A Review. *Cureus*. 2022;14(11):e31509.
- Bertille N, Fournier-Charrière E, Pons G, et al. Managing fever in children: a national survey of parents' knowledge and practices in France. *PLoS One*. 2013;8(12):e83469.
- Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain and Development*. 2010;32(1):64-70.
- Manfredini R, Vergine G, Boari B, et al. Circadian and seasonal variation of first febrile seizures. *J Pediatr*. 2004;145(6):838-839.
- Millichap JJ, Millichap JG. Diurnal and Seasonal Occurrence of Febrile Seizures. *Pediatr Neurol Briefs*. 2015;29(4):29.
- Canpolat M, Per H, Gumus H, et al. 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.
- Li W, Li P, Fan X, et al. Clinical Analysis of the Relationship between Convulsion and Blood Electrolyte in Children. *Journal of Behavioral and Brain Science*. 2022;12(11):552-568.
- Yousefichaijan P, Eghbali A, Rafeie M, et al. The relationship between iron deficiency anemia and simple febrile convulsion in children. *J Pediatr Neurosci*. 2014;9(2):110-114.
- Mohamed HTE, Alruwaili IK, Alenazi MHF, et al. Febrile Convulsions in Anemic Children: A Review. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021;33(44A):392-399.
- Sharif MR, Kheirkhah D, Madani M, et al. The Relationship Between Iron Deficiency and Febrile Convulsion: A Case-Control Study. *Glob J Health Sci*. 2015;8(2):185-189.
- Kwak BO, Kim K, Kim SN, et al. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2017;52:27-34.
- Doğan M, Feyza E, Öztürk S, Et Al. Serum Çinko Düzeyi İle Febril Konvülsiyon Arasındaki İlişki Relationship Between Serum Zinc Level and Febrile Convulsion. *Bozok Tıp Dergisi*. 2018;8(4):30-33.
- Carman KB, Karal Y, Gülen Mert G, et al. The evaluation of vitamin K status in children with febrile seizure. *Balkan Med J*. 2021;38(2):116-120.
- Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(4):592-596.
- Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89(8):751.
- Kwon A, Kwak BO, Kim K, et al. Cytokine levels in febrile seizure patients: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2018;59:5-10.
- Saghazadeh A, Gharedaghi M, Meysamie A, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in febrile seizures and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2014;25(2):281-305.
- Aydin A, Ergor A, Ozkan H. Effects of sociodemographic factors on febrile convulsion prevalence. *Pediatr Int*. 2008;50(2):216-220.
- Pavlidou E, Hagel C, Panteliadis C. Febrile seizures: recent developments and unanswered questions. *Childs Nerv Syst*. 2013;29(11):2011-2017.
- 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.
- Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994;331(7):432-438.
- Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child*. 2007;92(7):589-593.
- Bertolani MF, Portolani M, Marotti F, et al. A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst*. 1996;12(9):534-539.
- Chiu SS, Tse CY, Lau YL, et al. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics*. 2001;108(4):E63.
- Cadet K, Boegner J, Ceneviva GD, et al. Evaluation of Febrile Seizure Diagnoses Associated With COVID-19. *J Child Neurol*. 2022;37(5):410-415.
- Francis JR, Richmond P, Robins C, et al. An observational study of febrile seizures: the importance of viral infection and immunization. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):202.

38. Pokorn M, Jevšnik M, Petrovec M, et al. Respiratory and Enteric Virus Detection in Children. *J Child Neurol.* 2017;32(1):84-93.
39. Bakken IJ, Aaberg KM, Ghaderi S, et al. Febrile seizures after 2009 influenza A (H1N1) vaccination and infection: a nationwide registry-based study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:506.
40. Hirtz DG, Nelson KB, Ellenberg JH. Seizures following childhood immunizations. *The Journal of pediatrics.* 1983;102(1):14-18.
41. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med.* 2001;345(9):656-661.
42. Farrington P, Pugh S, Colville A, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet.* 1995;345(8949):567-569.
43. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):Cd004407.
44. Seinfeld SA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, et al. Epilepsy After Febrile Seizures: Twins Suggest Genetic Influence. *Pediatr Neurol.* 2016;55:14-16.
45. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, et al. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet.* 1996;33(4):308-312.
46. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet.* 1998;7(1):63-67.
47. Kugler SL, Stenroos ES, Mandelbaum DE, et al. Hereditary febrile seizures: phenotype and evidence for a chromosome 19p locus. *Am J Med Genet.* 1998;79(5):354-361.
48. Peiffer A, Thompson J, Charlier C, et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol.* 1999;46(4):671-678.
49. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet.* 2000;9(1):87-91.
50. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics--past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21(3):325-332.
51. Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC, et al. Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol.* 2008;7(3):231-245.
52. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain.* 2007;130(Pt 1):100-109.
53. Baulac S, Gourfinkel-An I, Couarch P, et al. A novel locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus in French families. *Arch Neurol.* 2008;65(7):943-951.
54. Hernandez CC, Shen Y, Hu N, et al. GABRG2 Variants Associated with Febrile Seizures. *Biomolecules.* 2023;13(3).
55. Schubert J, Siekierska A, Langlois M, et al. Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat Genet.* 2014;46(12):1327-1332.
56. Korff C, Laux L, Kelley K, et al. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol.* 2007;22(2):185-194.
57. Feenstra B, Pasternak B, Geller F, et al. Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet.* 2014;46(12):1274-1282.
58. Hildebrand MS, Phillips AM, Mullen SA, et al. Loss of synaptic Zn²⁺ transporter function increases risk of febrile seizures. *Sci Rep.* 2015;5:17816.
59. Skotte L, Fadista J, Bybjerg-Grauholm J, et al. Genome-wide association study of febrile seizures implicates fever response and neuronal excitability genes. *Brain.* 2022;145(2):555-568.
60. Fernández G, Effenberger O, Vinz B, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology.* 1998;50(4):909-917.
61. Veisani Y, Delpisheh A, Sayehmiri K. Familial history and recurrence of febrile seizures; a systematic review and meta-analysis. *Iran J Pediatr.* 2013;23(4):389-395.
62. Leung AK, Robson WL. Febrile seizures. *J Pediatr Health Care.* 2007;21(4):250-255.
63. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, et al. Evaluation of Risk Factors Associated with First Episode Febrile Seizure. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(5):Sc10-13.
64. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *Bmj.* 2007;334(7588):307-311.
65. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr.* 2008;167(1):17-27.
66. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics.* 2008;121(6):1281-1286.
67. Paul SP, Seymour M, Flower D, et al. Febrile convulsions in children. *Nurs Child Young People.* 2015;27(5):14-15.
68. Canpolat M, Kumandaş S. Febril konvülsiyon. Kumandaş S Canpolat M, Editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri 1. Baskı. Ankara Türkiye Türkiye Klinikleri.* 2020:p.72-90.
69. Millichap JG. Studies in febrile seizures. I. Height of body temperature as a measure of the febrile-seizure threshold. *Pediatrics.* 1959;23(1 Pt 1):76-85.
70. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of Pediatric Febrile Seizures. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10).
71. Kimia AA, Bachur RG, Torres A, et al. Febrile seizures: emergency medicine perspective. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(3):292-297.
72. Eilbert W, Chan C. Febrile seizures: A review. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2022;3(4):e12769.
73. Sfaihi L, Maaloul I, Kmiha S, et al. Febrile seizures: an epidemiological and outcome study of 482 cases. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(10):1779-1784.
74. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, et al. Recommendations for the management of "febrile seizures" Ad hoc task force of LICE guidelines commission. *Epilepsia.* 2009;50:2-6.
75. Millichap JJ, Millichap JG. Clinical features and evaluation of febrile seizures. UpToDate Waltham, MA. 2019.

76. Patel N, Ram D, Swiderska N, et al. Febrile seizures. *Bmj*. 2015;351:h4240.
77. Syndi Seinfeld D, Pellock JM. Recent Research on Febrile Seizures: A Review. *J Neurol Neurophysiol*. 2013;4(165).
78. Whelan H, Harmelink M, Chou E, et al. Complex febrile seizures-A systematic review. *Dis Mon*. 2017;63(1):5-23.
79. Gupta A. Febrile Seizures. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(1 Epilepsy):51-59.
80. Shinnar S, Pellock JM, Moshé SL, et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia*. 1997;38(8):907-914.
81. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996;46(4):1029-1035.
82. Mosili P, Maikoo S, Mabandla MV, et al. The Pathogenesis of Fever-Induced Febrile Seizures and Its Current State. *Neurosci Insights*. 2020;15:2633105520956973.
83. Hampers LC, Spina LA. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29(1):83-93.
84. Thoman JE, Duffner PK, Shucard JL. Do serum sodium levels predict febrile seizure recurrence within 24 hours? *Pediatr Neurol*. 2004;31(5):342-344.
85. Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, et al. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med*. 2001;8(8):781-787.
86. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, et al. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(5):469-472.
87. Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics*. 2010;126(1):62-69.
88. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1307-1309.
89. Teng D, Dayan P, Tyler S, et al. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics*. 2006;117(2):304-308.
90. Nordli DR, Jr., Moshé SL, Shinnar S, et al. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012;79(22):2180-2186.
91. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ, et al. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? *Pediatrics*. 1993;92(4):527-534.
92. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368(9531):222-229.
93. Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):66-69.
94. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, et al. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics*. 2009;123(1):6-12.
95. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, et al. Risk of Bacterial Meningitis in Children 6 to 11 Months of Age With a First Simple Febrile Seizure: A Retrospective, Cross-sectional, Observational Study. *Acad Emerg Med*. 2015;22(11):1290-1297.
96. Shiva S, Khanzadeh S, Shohanizad V, et al. Change in Prevalence of Meningitis among Children with Febrile Seizure after the Pentavalent Vaccination. *J Exp Neurol*. 2023;4(3):100-108.
97. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997;120 (Pt 3):479-490.
98. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 1999;45(1):75-81.
99. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89(12):1210-1219.
100. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord*. 2015;17(2):124-133.
101. Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, et al. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology*. 2004;63(10):1803-1807.
102. Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet*. 1999;65(4):1078-1085.
103. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Ito M, et al. Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology*. 2001;57(4):703-705.
104. Zuberi SM, Brunklaus A, Birch R, et al. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology*. 2011;76(7):594-600.
105. Lopes-Cendes I, Scheffer IE, Berkovic SF, et al. A new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2. *Am J Hum Genet*. 2000;66(2):698-701.
106. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet*. 2000;24(4):343-345.
107. Audenaert D, Schwartz E, Claeys KG, et al. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology*. 2006;67(4):687-690.
108. Johannesen K, Marini C, Pfeiffer S, et al. Phenotypic spectrum of GABRA1: From generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies. *Neurology*. 2016;87(11):1140-1151.
109. 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 Jun;63(6):1398-442

110. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie méd.* 1978;8:543-548.
111. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics.* 2015;136(5):e1310-1315.
112. Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 2:45-48.
113. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2329-2336.
114. Guerrini R. Dravet syndrome: the main issues. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16 Suppl 1:S1-4.
115. Lossin C. A catalog of SCN1A variants. *Brain Dev.* 2009;31(2):114-130.
116. Hoffman-Zacharska D, Szczepanik E, Terczynska I, et al. From focal epilepsy to Dravet syndrome--Heterogeneity of the phenotype due to SCN1A mutations of the p.Arg1596 amino acid residue in the Nav1.1 subunit. *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49(4):258-266.
117. Patino GA, Claes LR, Lopez-Santiago LF, et al. A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci.* 2009;29(34):10764-10778.
118. Ogiwara I, Nakayama T, Yamagata T, et al. A homozygous mutation of voltage-gated sodium channel β (I) gene SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2012;53(12):e200-203.
119. Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet.* 2001;28(1):49-52.
120. Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, et al. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology.* 2014;82(14):1245-1253.
121. Nava C, Dalle C, Rastetter A, et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet.* 2014;46(6):640-645.
122. Suls A, Jaehn JA, Kecskés A, et al. De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013;93(5):967-975.
123. Trivisano M, Pietrafusa N, Ciommo V, et al. PCDH19-related epilepsy and Dravet Syndrome: Face-off between two early-onset epilepsies with fever sensitivity. *Epilepsy Res.* 2016;125:32-36.
124. Depienne C, Trouillard O, Bouteiller D, et al. Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Hum Mutat.* 2011;32(1):E1959-1975.
125. de Lange IM, Koudijs MJ, van 't Slot R, et al. Mosaicism of de novo pathogenic SCN1A variants in epilepsy is a frequent phenomenon that correlates with variable phenotypes. *Epilepsia.* 2018;59(3):690-703.
126. Muir AM, King C, Schneider AL, et al. Double somatic mosaicism in a child with Dravet syndrome. *Neurol Genet.* 2019;5(3):e333.
127. Selmer KK, Eriksson AS, Brandal K, et al. Parental SCN1A mutation mosaicism in familial Dravet syndrome. *Clin Genet.* 2009;76(4):398-403.
128. 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.
129. Körtvelyessy P, Lerche H, Weber Y. FIRES and NORSE are distinct entities. *Epilepsia.* 2012;53(7):1276.
130. Sculier C, Barcia Aguilar C, Gaspard N, et al. Clinical presentation of new onset refractory status epilepticus in children (the pSERG cohort). *Epilepsia.* 2021;62(7):1629-1642.
131. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol.* 2002;17 Suppl 1:S44-52.
132. Martín-Fernández JJ, Moltó-Jordà JM, Villaverde R, et al. [Risk factors in recurrent febrile seizures]. *Rev Neurol.* 1996;24(136):1520-1524.
133. Civan AB, Ekici A, Havali C, et al. Evaluation of the risk factors for recurrence and the development of epilepsy in patients with febrile seizure. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(8):779-785.
134. Kumar N, Midha T, Rao YK. Risk Factors of Recurrence of Febrile Seizures in Children in a Tertiary Care Hospital in Kanpur: A One Year Follow Up Study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(1):31-36.
135. Agrawal J, Poudel P, Shah GS, et al. Recurrence Risk of Febrile Seizures in Children. *J Nepal Health Res Council.* 2016;14(34):192-196.
136. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med.* 1992;327(16):1122-1127.
137. Yakut A. Febril Konvulziyon. *Türkiye Klinikleri.* 2003:119-127.
138. Pavlidou E, Tzitiridou M, Kontopoulos E, et al. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev.* 2008;30(1):7-13.
139. Sartori S, Nosadini M, Tessarin G, et al. First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department: risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(1):82-90.
140. Hwang G, Kang HS, Park SY, et al. Predictors of unprovoked seizure after febrile seizure: short-term outcomes. *Brain Dev.* 2015;37(3):315-321.
141. Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol.* 1998;40(10):667-671.
142. Tsuboi T, Endo S, Iida N. Long-term follow-up of a febrile convulsion cohort. *Acta Neurol Scand.* 1991;84(5):369-373.
143. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *Bmj.* 1991;303(6814):1373-1376.
144. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med.* 1987;316(9):493-498.
145. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia.* 2013;54(12):2101-2107.

146. Lee SH, Byeon JH, Kim GH, et al. Epilepsy in children with a history of febrile seizures. *Korean J Pediatr.* 2016;59(2):74-79.
147. Davis T. NICE guideline: feverish illness in children--assessment and initial management in children younger than 5 years. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98(6):232-235.
148. Paul SP, Chinthapalli R. Rational approach to management of febrile seizures. *Indian J Pediatr.* 2013;80(2):149-150.
149. Agarwal M, Fox SM. Pediatric seizures. *Emerg Med Clin North Am.* 2013;31(3):733-754.
150. Erkek N, Öztürk N, Şevketoğlu E, et al. Status Epilepticus Tedavi Protokolü. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derneği Web site Ulaşılabilir: <http://www.cayd.org.tr/gorseller/files/protokoller/C%CC%A7AYD>. 2020;20.
151. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, et al. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2014;55(3):388-395.
152. Offringa M, Newton R, Nevitt SJ, et al. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):Cd003031.
153. Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, et al. Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness. *Brain Dev.* 2009;31(6):414-418.
154. Verrotti A, Latini G, di Corcia G, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Paediatr Neurol.* 2004;8(3):131-134.
155. Lux AL. Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain Dev.* 2010;32(1):42-50.
156. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med.* 1993;329(2):79-84.
157. Sattar S, Saha SK, Parveen F, et al. Intermittent prophylaxis of recurrent febrile seizures with clobazam versus diazepam. *Mymensingh Med J.* 2014;23(4):676-685.
158. Kaushik JS, Sondhi V, Yoganathan S, et al. Association of Child Neurology (AOCN) Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Febrile Seizures. *Indian Pediatr.* 2022;59(4):300-306.
159. Hu LY, Shi XY, Li H, et al. Intermittent oral levetiracetam reduced recurrence of febrile seizure accompanied with epileptiform discharge: a pilot study. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):70.
160. Li XC, Lu LL, Wang JZ, et al. Clinical characteristics and electroencephalogram analysis of levetiracetam in the treatment of children with febrile seizure recurrence. *Exp Ther Med.* 2017;14(3):2015-2020.
161. Millichap JJ. Treatment and prognosis of febrile seizures. *UpToDate Waltham, MA.* 2021.
162. Murata S, Okasora K, Tanabe T, et al. Acetaminophen and febrile seizure recurrences during the same fever episode. *Pediatrics.* 2018;142(5).
163. Mewasingh LD. Febrile seizures. *BMJ Clin Evid.* 2014;2014.
164. Rocha A, Cipolla-Neto J, Amado D. Epilepsy: neuroprotective, anti-inflammatory, and anticonvulsant effects of melatonin. *Melatonin: medical uses and role in health and disease* New York: Nova Science Publishers. 2018.
165. Verma N, Maiti R, Mishra BR, et al. Effect of add-on melatonin on seizure outcome, neuronal damage, oxidative stress, and quality of life in generalized epilepsy with generalized onset motor seizures in adults: A randomized controlled trial. *Journal of Neuroscience Research.* 2021;99(6):1618-1631.
166. Assawabumrungrul S, Chittathanaseth V, Fangsaad T. Efficacy of melatonin for febrile seizure prevention: A clinical trial study. *Neuroscience Informatics.* 2022;2(3):100089.
167. Singh K, Aggarwal A, Faridi M, et al. IV levetiracetam versus IV phenytoin in childhood seizures: a randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Neurosciences.* 2018;13(2):158.
168. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, et al. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):Cd003031.
169. Lawton B, Davis T, Goldstein H, et al. An update in the initial management of paediatric status epilepticus. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(3):359-363.
170. van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome in childhood: A clinical review and practical approach. *Seizure: European Journal of Epilepsy.* 2023.
171. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia.* 2000;41(1):2-9.
172. de Haan GJ, van der Geest P, Doelman G, et al. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia.* 2010;51(3):478-482.
173. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(4):371-378.
174. Leung AK. Common Problems in Ambulatory Pediatrics: Specific Clinical Problems, Volume 1: Nova Science Publishers, Incorporated 2012.
175. Kanemura H, Sano F, Mizorogi S, et al. Parental thoughts and actions regarding their child's first febrile seizure. *Pediatr Int.* 2013;55(3):315-319.
176. Sajadi MP, Khosravi SP. Mothers' Experiences about Febrile Convulsions in Their Children: A Qualitative Study. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2017;5(3):284-291.
177. Fukuyama Y, Seki T, Ohtsuka C, et al. Practical guidelines for physicians in the management of febrile seizures. *Brain and Development.* 1996;18(6):479-484.
178. Belousova ED. [Vaccination, febrile seizures and epilepsy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2018;118(10. Vyp. 2):67-71.
179. Glanz JM, Newcomer SR, Narwaney KJ, et al. A population-based cohort study of undervaccination in 8 managed care organizations across the United States. *JAMA Pediatr.* 2013;167(3):274-281.
180. Canpolat M, Kumandaş S. Febril Konvülsiyon Tanı ve Tedavi Algoritması. Kumandaş S, Canpolat M (Eds). *Pediyatrik Nöroloji Algoritmalar ve İlaç Rehberi. Akademisyen Kitabevi,* 2022. pp:585-87.

STATUS EPİLEPTİKUS

Mücahid BESNEK¹
Mehmet CANPOLAT²

GİRİŞ

Status epileptikus (SE) çocukluk çağının en sık görülen ve hayatı tehdit eden nörolojik acil durumlarından biridir. Bu durum özellikle yaşamın ilk 5 yılında sık görülen bir sorundur ve yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. SE'nin gecikmiş tedavisi ve uzamış nöbetler kalıcı beyin hasarına yol açabileceğinden, erken tanı ve uygun tedavi kritik öneme sahiptir. SE, epilepsinin başlangıç semptomu olarak ortaya çıkabileceği gibi, epilepsi hastalarının takibi sırasında veya çeşitli hastalıkların seyri sırasında da ortaya çıkabilir. Bu nedenle, SE'nin erken teşhisi ve etkili tedavisi, SE ile ilişkili nörolojik hasarı ve ölüm riskini en aza indirmek için çok önemlidir.¹

TANIMLAMA

Status epileptikus (SE), belirli bir zaman dilimi içinde sona ermeyen uzun süreli klinik ve/veya elektrografik nöbetleri ifade eder. Bu durum çocukluk çağında en sık görülen ve hayatı tehdit eden nörolojik acil durumlardan biridir. Yılda yaklaşık 100.000 çocukta 17-23 atak meydana geldiği ve en yüksek insidansın yaşamın ilk 5 yı-

lında olduğu bilinmektedir. Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliği (ILAE) raporuna göre, Status epileptikus (SE) bir nöbeti sonlandırmak için gerekli mekanizmaların yetersizliğinden kaynaklanan ya da anormal ve normalden uzun süreli nöbetlere yol açan mekanizmaların tetiklenmesiyle oluşan sürekli konvülsif aktivitenin uzamasıyla karakterize klinik bir durumdur, bu t1 zaman noktası olarak belirtilir ve başlangıç zamanını ifade eder. Yeni klinik durum sonrasındaki dönemde nöbetin tipi ve süresine göre nöronal ölüm, nöronal hasar, nöronal ağ değişiklikleri ve fonksiyonel defisitler oluşabilir, bu t2 zaman noktası olarak belirtilir.^{2,3}

Bu rapora göre, tonik-klonik konvülsif status epileptikus için t1: 5 dakika, t2: 30 dakikadır. Bilinç bozukluğunun eşlik ettiği fokal status epileptikus için t1: 10 dakika ve t2 60 dakikadan uzundur. Absans status epileptikus için ise eldeki sınırlı verilere dayanarak t1 10-15 dakika olarak kabul edilmekte, ancak ileride yeni veriler ışığında bu sürenin değişebileceği belirtilmekte ve t2 belirsiz olarak bildirilmektedir.^{2,3} Yazarlar, t1 zaman noktasının SE tedavisinin başlangıç zamanı olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.⁴

¹ Arş. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili tıp Bilimleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., mbesnek@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-6547-0501

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., drmehmetcanpolat@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2197-8433

Hipotermi, özellikle benzodiazepinlerle birlikte kullanıldığında antikonvülsan etki gösterebilir. Terapotik hipotermi, refrakter SE olgularında 1-5 gün boyunca 32-36°C aralığında uygulandığında, bazı vakalarda konvülsiyonların durduğu bildirilmiştir.^{1,33}

Elektrokonvülsif terapi (EKT), Gabaamino-bütirik asit akışını değiştirerek etki gösterir ve SE tedavisinde etkili olabilir. Bununla birlikte, nonkonvülsif status epileptikuslu hastalarda EKT tedavisi konvülsif status epileptikus veya komayı tetikleyebilir. Tedavi sonrası EEG çekilmesi önerilmektedir.^{1,33}

Cerrahi tedavi, fokal kortikal displazi, hipotalamik hamartom, kortikal tüberler, serebral kavernöz malformasyonlar, Rasmussen ensefaliti ve prenatal anterior sirkülasyon infarktı gibi dirençli epilepsilerin etiyojisine bağlı olarak nöbet kontrolü sağlayabilir. Nöromodülasyon, Vagal sinir stimülasyonu ya da tVNS de RSE olgularında kullanılabilir.^{1,33,117,119,124}

Ayrıca standart tedavide kannabidiol, bexanolone gibi diğer seçenekler bulunmamasıyla birlikte diğer tedavilerle nöbetler kontrol edilemediğinde ek tedavi seçenekleri olarak değerlendirilebilir.^{4,33,118,124,140}

SONUÇ

Sonuç olarak, status epileptikus (SE) pediatrik nöroloji pratiğinde sıklıkla karşılaşılan bir nörolojik acil durum olarak öne çıkmaktadır. SE'nin etkili yönetimi erken tanı, hızlı tedavi ve sistematik bir yaklaşım gerektirir. İlk aşamada benzodiazepinler gibi hızlı etkili antiepileptik ilaçlar tercih edilmelidir. Ancak bazı vakalarda tek başlarına yeterli olmayabilir ve ek antiepileptik ilaçlar gerekebilir. Konvülsif olmayan SE vakalarının tanı ve takibinde EEG monitörizasyonu hayati önem taşımaktadır. Status epileptikus tedavisi sırasında sistemik komplikasyonların yönetimi ve altta yatan nedenin belirlenmesi de göz ardı edilmemelidir.¹

KAYNAKLAR

1. Canpolat M, Kumandaş S. Çocuklarda Status Epileptikus Yönetimi. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler - Özel Konular [Internet]. 2018 [cited 2024 Jan 22];14(1):58–81. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-cocuklarda-status-epileptikus-yonetimi-81662.html>
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* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Jan 22];56(10):1515–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.13121>
3. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* [Internet]. 2001 May 1 [cited 2024 Jan 22];49(5):659–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.1018>
4. Smith DM, McGinnis EJ, Walleigh DJ, Abend NS. Management of Status Epilepticus in Children. *J Clin Med* [Internet]. 2016 Apr 13 [cited 2024 Jan 22];5(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450470/>
5. Jiao F, Ma L, Ouvrier R, Ho P, Abubakari AA, Jiao F, et al. Status Epilepticus in Children: A Study of 54 Cases. *Open Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2018 Nov 30 [cited 2024 Jan 22];6(4):88–98. Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=88869>
6. Kalita J, Nair PP, Misra UK. A clinical, radiological and outcome study of status epilepticus from India. *J Neurol* [Internet]. 2010 Feb 3 [cited 2024 Jan 22];257(2):224–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-009-5298-9>
7. Trinka E, Höfler J, Zerbs A. Causes of status epilepticus. *Epilepsia* [Internet]. 2012 Sep [cited 2024 Jan 22];53(SUPPL. 4):127–38. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2012.03622.x>
8. Betjemann JP, Josephson SA, Lowenstein DH, Burke JF. Trends in Status Epilepticus—Related Hospitalizations and Mortality: Redefined in US Practice Over Time. *JAMA Neurol* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Jan 22];72(6):650–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2278608>
9. Furyk JS, George S, Phillips N, Emeto TI, Watt K, O'Brien S, et al. Status Epilepticus Australasian Registry for Children: A pilot prospective, observational, cohort study of paediatric status epilepticus. *Emergency Medicine Australasia* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Jan 22];34(5):801–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1742-6723.13988>
10. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* [Internet]. 2006 Jul 15 [cited 2024 Jan 22];368(9531):222–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067360690430/fulltext>

11. Johnson EL, Kaplan PW. Status Epilepticus: Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jan 22];40(6):647–51. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1718722>
12. Singh RK, Stephens S, Berl BMM, Chang T, Brown K, Vezina LG, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. 2010 [cited 2024 Jan 22]; Available from: www.neurology.org
13. Trinkka E, Leitinger M. Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Jan 22];28(2):559–602. Available from: https://journals.lww.com/continuum/fulltext/2022/04000/management_of_status_epilepticus_refractory.15.aspx
14. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2024 Jan 22];135(8):2314–28. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/brain/aws091>
15. S Shinnar, A T Berg, S L Moshe, C O'Dell MA, D News-stein, H Kang, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* ;98(2 Pt 1):216-25. 1996 Aug;98:216–25.
16. Haut SR, Shinnar S, Moshé SL, O'Dell C, Legatt AD. The Association Between Seizure Clustering and Convulsive Status Epilepticus in Patients with Intractable Complex Partial Seizures. *Epilepsia* [Internet]. 1999 Dec 1 [cited 2024 Jan 22];40(12):1832–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1157.1999.tb01607.x>
17. Novak G, Maytal J, Alshansky A, Ascher C. Risk factors for status epilepticus in children with symptomatic epilepsy. *Neurology*. 1997;49(2):533–7.
18. Berg A, Shinnar S, Levy S, Testa F. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy - Berg - 1999 - *Annals of Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Jan 22]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1531-8249%28199905%2945%3A5%3C618%3A%3AAID-ANA10%3E3.0.CO%3B2-3?sid=nlm%3Apubmed>
19. Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Frobish D, Smith SN, et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology*. 2004 Sep 29;63(6):1027–34.
20. Chin RFM. The outcomes of childhood convulsive status epilepticus. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jan 22];101. Available from: <http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525505019303166/fulltext>
21. 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. <http://dx.doi.org/101177/0883073809337032> [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2024 Jan 22];25(2):203–11. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073809337032?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
22. Freilich ER, Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard WD. Pediatric status epilepticus: Identification and evaluation. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 22];26(6):655–61. Available from: https://journals.lww.com/co-pediatrics/fulltext/2014/12000/pediatric_status_epilepticus_identification_and.8.aspx
23. Hancı F, Canpolat M, Kumandaş S. *Temel Pediatrik Nöroloji Tanı ve Tedavi (Kumandaş & Canpolat)*. Sefer Kumandaş MC, editor. Vol. 1. Akademisyen Kitabevi; 2022. 2529–2548 p.
24. Williams L, Fountain NB. Status Epilepticus: Risk Factors and Complications. *Epilepsia* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jan 22];41(6 SUPPL. 2):S23–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01521.x>
25. Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. Vol. 68, *Seizure*. W.B. Saunders Ltd; 2019. p. 16–21.
26. Jiang J, Quan Y, Ganesh T, Pouliot WA, Dudek FE, Dingledine R. Inhibition of the prostaglandin receptor EP2 following status epilepticus reduces delayed mortality and brain inflammation. [cited 2024 Jan 22]; Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1218498110
27. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology*. 1993;43(3):483–8.
28. Henshall DC, Cho K. MicroRNAs in the pathophysiology and treatment of status epilepticus. 2013 [cited 2024 Jan 22]; Available from: www.frontiersin.org
29. Varvel NH, Neher JJ, Bosch A, Wang W, Ransohoff RM, Miller RJ, et al. Infiltrating monocytes promote brain inflammation and exacerbate neuronal damage after status epilepticus. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2024 Jan 22];113(38):E5665–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111111/>
30. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus-A Systematic Review. *Crit Care Med* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jan 22];46(1):138–45. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2018/01000/acute_systemic_complications_of_convulsive_status.18.aspx
31. Walker MC. Hippocampal sclerosis: Causes and prevention. *Semin Neurol* [Internet]. 2015 Jun 12 [cited 2024 Jan 22];35(3):193–200. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0035-1552618>
32. Trinkka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure - European Journal of Epilepsy* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jan 22];44:65–73. Available from: <http://www.seizure-journal.com/article/S1059131116301996/fulltext>
33. Abend NS, Bearden D, Helbig I, McGuire J, Narula S, Panzer JA, et al. Status Epilepticus and Refractory Status Epilepticus Management. *Semin Pediatr Neurol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Jan 22];21(4):263. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711111/>

34. 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* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jan 22];16(1):48. Available from: /pmc/articles/PMC4749120/
35. Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: Synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia* [Internet]. 2012 Aug [cited 2024 Jan 22];53(SUPPL. 3):1–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2012.03593.x>
36. Saz EU, Karapinar B, Ozcetin M, Polat M, Tosun A, Serdaroglu G, et al. Convulsive status epilepticus in children: Etiology, treatment protocol and outcome. *Seizure* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2024 Jan 22];20(2):115–8. Available from: <http://www.seizure-journal.com/article/S1059131110002657/fulltext>
37. Halawa EF, Draz I, Ahmed D, Shaheen HA. Predictors of Outcome of Convulsive Status Epilepticus Among an Egyptian Pediatric Tertiary Hospital. <http://dx.doi.org/101177/0883073815579706> [Internet]. 2015 Apr 20 [cited 2024 Jan 22];30(13):1736–42. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073815579706?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
38. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2024 Jan 22];5(9):769–79. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442206705464/fulltext>
39. Kravljanc R, Jovic N, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: A study of 302 cases. *Epilepsia* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2024 Jan 23];52(2):358–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2010.02943.x>
40. Uppal P, Cardamone M, Fonseca B, Briggs N, A Lawson J. The need for improved management of status epilepticus in children in Australia: Time from seizure onset to treatment is consistently delayed. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Jan 23];58(2):261–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpc.15697>
41. Costello DJ, Cole AJ. Treatment of Acute Seizures and Status Epilepticus. <http://dx.doi.org/101177/0885066607307506> [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2024 Jan 23];22(6):319–47. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066607307506?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
42. Williams K, Jarrar R, Buchhalter J. Continuous video-EEG monitoring in pediatric intensive care units. *Epilepsia* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2024 Jan 23];52(6):1130–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2011.03070.x>
43. Abend NS, Arndt DH, Carpenter JL, Chapman KE, Cornett KM, Gallentine WB, et al. Electrographic seizures in pediatric ICU patients: Cohort study of risk factors and mortality. *Neurology* [Internet]. 2013 Jul 7 [cited 2024 Jan 23];81(4):383. Available from: /pmc/articles/PMC3772834/
44. Yuan F, Damien C, Gaspard N. Prognostic scores in status epilepticus: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jan 23];64(1):17–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.17442>
45. Ghofrani M, Mahvelati F, Tonekaboni H. Headache as a Sole Manifestation in Nonconvulsive Status Epilepticus. <http://dx.doi.org/101177/08830738060210111801> [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2024 Jan 23];21(11):981–3. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08830738060210111801?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
46. Young GB, Drislane FW. Aiming for Burst Suppression in Treating Refractory Status Epilepticus: Probably Not. *Neurology*. 2023 May 9;100(19):889–90.
47. Meletti S, Monti G, Mirandola L, Vaudano AE, Giovannini G. Neuroimaging of status epilepticus. *Epilepsia* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Jan 23];59:113–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.14499>
48. Guerriero RM, Gaillard WD. Imaging modalities to diagnose and localize status epilepticus. *Seizure - European Journal of Epilepsy* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Jan 23];68:46–51. Available from: <http://www.seizure-journal.com/article/S1059131118300335/fulltext>
49. Gaillard WD, Chiron C, Helen Cross J, Simon Harvey A, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2024 Jan 23];50(9):2147–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x>
50. Shaikh Z, Torres A, Takeoka M. Neuroimaging in Pediatric Epilepsy. *Brain Sci* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jan 23];9(8). Available from: /pmc/articles/PMC6721420/
51. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Jan 23];59(4):739–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.14016>
52. Khoujah D, Abraham MK. Status Epilepticus: What's New? *Emerg Med Clin North Am*. 2016 Nov 1;34(4):759–76.
53. Hocker SE. Status epilepticus. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2015 Nov 11 [cited 2024 Jan 23];21(5):1362–83. Available from: https://journals.lww.com/continuum/fulltext/2015/10000/status_epilepticus.11.aspx

54. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Kang CC, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* [Internet]. 2015 Nov 11 [cited 2024 Jan 23];85(18):1604. Available from: [/pmc/articles/PMC4642147/](#)
55. Marawar R, Basha M, Mahulikar A, Desai A, Suchdev K, Shah A. Updates in Refractory Status Epilepticus. *Crit Care Res Pract* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jan 23];2018. Available from: [/pmc/articles/PMC5964484/](#)
56. Bartolini L, Kirmani BF, Barr D, Mungall Robinson D, Pranske Z, Fonkem E, et al. Management of Autoimmune Status epilepticus. 2018 [cited 2024 Jan 23];9:259. Available from: [www.frontiersin.org](#)
57. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, Seizures, and Status Epilepticus. *Epilepsia* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jan 23];54(0 6):46. Available from: [/pmc/articles/PMC3767193/](#)
58. Guerrini R, Parrini E, Marini C, Mei D. What is the role of next generation sequencing in status epilepticus? *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jan 23];101. Available from: [http://www.epilepsy-behavior.com/article/S1525505019304913/fulltext](#)
59. Demir BA. Status Epileptikusta Klinik Ayırıcı Tamı. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2016 Sep 3;126–31.
60. Freedman DA, Steve Roach E. Status Epilepticus. *Pediatr Rev* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Jan 23];44(7):383–92. Available from: [/pediatricsinreview/article/44/7/383/191687/Status-Epilepticus](#)
61. Navarro V, Fischer C, Convers P. Diagnostics différentiels des états de mal épileptiques. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2009 Apr [cited 2024 Jan 23];165(4):321–7. Available from: [https://www.em-consulte.com/article/208714/alertePM](#)
62. Korff CM, Nordli DR. Diagnosis and management of nonconvulsive status epilepticus in children. 2007 [cited 2024 Jan 23]; Available from: [www.nature.com/clinicalpractice/neuro](#)
63. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocritical Care* 2012 17:1 [Internet]. 2012 Apr 24 [cited 2024 Jan 23];17(1):3–23. Available from: [https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-012-9695-z](#)
64. Lawton B, Davis T, Goldstein H, Tagg A. An update in the initial management of paediatric status epilepticus. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Jan 23];30(3):359–63. Available from: [https://journals.lww.com/co-pediatrics/fulltext/2018/06000/an_update_in_the_initial_management_of_paediatric.8.aspx](#)
65. Becker LL, Gratopp A, Prager C, Elger CE, Kaindl AM. Treatment of pediatric convulsive status epilepticus. *Front Neurol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 23];14. Available from: [/pmc/articles/PMC10343462/](#)
66. Acer H, Canpolat M, Kumandaş S. Status Epileptikus Tedavisinde Güncel Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Çocuk Nörolojisi - Özel Konular* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 23];1(1):179–84. Available from: [https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-status-epileptikus-tedavisinde-guncel-gelistmeler-89513.html](#)
67. Abend NS, Loddenkemper T. Management of Pediatric Status Epilepticus. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 23];16(7):301. Available from: [/pmc/articles/PMC4110742/](#)
68. Trinkka E, Brigo F, Shorvon S. Recent advances in status epilepticus. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Jan 23];29(2):189–98. Available from: [http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26886360/](#)
69. Grover EH, Nazzari Y, Hirsch LJ. Treatment of Convulsive Status Epilepticus. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Jan 23];18(3):1–20. Available from: [https://link.springer.com/article/10.1007/s11940-016-0394-5](#)
70. Freilich ER, Zelleke T, Gaillard WD. Identification and Evaluation of the Child in Status Epilepticus. *Semin Pediatr Neurol*. 2010 Sep 1;17(3):144–9.
71. Aulická Š. Current Management of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Children. Vol. 9, Children. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2022.
72. Zhao ZY, Wang HY, 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* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Jan 23];31(9):1093–107. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073816638757?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed](#)
73. Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. *CNS Drugs* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jan 23];34(1):47. Available from: [/pmc/articles/PMC6982635/](#)
74. Perry MS, Holt PJ, Sladky JT. Topiramate Loading for Refractory Status Epilepticus in Children. Vol. 47, *Epilepsia*. 2006.
75. Rosati A, Ilvento L, L'Erario M, Masi S De, Biggeri A, Fabbro G, 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* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Jan 23];6(6). Available from: [/pmc/articles/PMC4916612/](#)
76. Lang N, Lange M, Schmitt FC, Bös M, Weber Y, Evers S, et al. Intravenous lacosamide in clinical practice-Results from an independent registry. *Seizure* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Jan 23];39:5–9. Available from: [http://www.seizure-journal.com/article/S1059131116000108/fulltext](#)
77. Strzelczyk A, Zöllner JB, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Jan 23];58(6):933–50. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.13716](#)
78. Mctague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Jan 10 [cited 2024 Jan 23];2018(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6491279/](#)
79. Scott LJ, Lyseng-Williamson KA, Garnock-Jones KP. Oromucosal midazolam: A guide to its use in paediat-

- ric patients with prolonged acute convulsive seizures. *CNS Drugs* [Internet]. 2012 Dec 13 [cited 2024 Jan 23];26(10):893–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/11209350-000000000-00000>
80. 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 & Behavior*. 2015 Aug 1;49:325–36.
 81. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005 Jul 16;366(9481):205–10.
 82. Yoshinaga H, Benitez A, Takeda S, Fournier M, Kugler AR. A Phase 3 open-label study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of buccally administered midazolam hydrochloride for the treatment of status epilepticus in pediatric Japanese subjects. *Epilepsy Res*. 2021 Aug 1;174:106651.
 83. Momen AA, Azizi Malamiri R, Nikkhah A, Jafari M, Fayezi A, Riahi K, et al. Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2015 Mar 1;19(2):149–54.
 84. Baysun Ş, Aydin ÖF, Atmaca E, Yavuz Güler YK. A Comparison of Buccal Midazolam and Rectal Diazepam for the Acute Treatment of Seizures. <http://dx.doi.org/10.1177/000992280504400904> [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2024 Jan 23];44(9):771–6. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000992280504400904?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
 85. Fişgin T, Gurer Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, et al. Effects of Intranasal Midazolam and Rectal Diazepam on Acute Convulsions in Children: Prospective Randomized Study. <http://dx.doi.org/10.1177/088307380201700206> [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2024 Jan 23];17(2):123–6. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/088307380201700206?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
 86. Stewart WA, Harrison R, Dooley JM. Respiratory depression in the acute management of seizures. *Arch Dis Child* [Internet]. 2002 Sep [cited 2024 Jan 23];87(3):225. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1719214/>
 87. Gathwala G, Goel M, Singh J, Mittal K. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2012 Mar 29 [cited 2024 Jan 23];79(3):327–32. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-011-0505-y>
 88. Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, Lowenstein DH, Conwit R, Mahajan P V, et al. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 Jan 23];56(2):254. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400000/>
 89. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Feb 2 [cited 2024 Jan 23];366(7):591. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21500000/>
 90. Sreenath TG, Gupta P, Sharma KK, Krishnamurthy S. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: A randomized controlled trial. *European Journal of Paediatric Neurology* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2024 Jan 23];14(2):162–8. Available from: <http://www.ejpn-journal.com/article/S109037980900035X/fulltext>
 91. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. Lorazepam vs Diazepam for Pediatric Status Epilepticus: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2014 Apr 23 [cited 2024 Jan 23];311(16):1652–60. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1861799>
 92. Brigo F, Bragazzi NL, Bacigaluppi S, Nardone R, Trinka E. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jan 23];64:29–36. Available from: <http://www.epilepsy-behavior.com/article/S1525505016304620/fulltext>
 93. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 Aug 8 [cited 2024 Jan 23];7(8):696. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17400000/>
 94. Hellström-Westas L, Boylan G, Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 Feb 4];104(2):123–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.12812>
 95. Keene JC, Morgan LA, Abend NS, Bates S V, Bauer Huang SL, Chang T, et al. Treatment of Neonatal Seizures: Comparison of Treatment Pathways From 11 Neonatal Intensive Care Units. *Pediatr Neurol*. 2022 Mar 1;128:67–74.
 96. Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Child* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jan 23];83(5):415. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11500000/>
 97. Srivastava K, Bhartiya S, Gavli V, Patil R, Rajadhyaksha S. Efficacy, tolerability and serum phenytoin levels after intravenous Fosphenytoin loading dose in children with status epilepticus. *Indian Pediatr*. 2020 Mar 15;57:218–21.
 98. Noureen N, Khan S, Khursheed A, Iqbal I, Maryam M, Sharib SM, et al. Clinical Efficacy and Safety of Injectable Levetiracetam Versus Phenytoin as Second-Line Therapy in the Management of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Children: An Open-Label Randomized Controlled Trial. *J Clin Neurol* [Internet]. 2019

- Oct 1 [cited 2024 Jan 23];15(4):468. Available from: /pmc/articles/PMC6785465/
99. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2019 May 25 [cited 2024 Jan 23];393(10186):2135–45. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673619307226/fulltext>
100. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (ECLIPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2019 May 5 [cited 2024 Jan 23];393(10186):2125. Available from: /pmc/articles/PMC6551349/
101. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2024 Jan 23];395(10231):1217. Available from: /pmc/articles/PMC7241415/
102. Vignesh V, Rameshkumar R, Mahadevan S. Comparison of Phenytoin, Valproate and Levetiracetam in Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Randomized Double-blind Controlled Clinical Trial. *Indian Pediatr*. 2020 Mar 15;57:222–7.
103. Nalisetty S, Kandasamy S, Sridharan B, Vijayakumar V, Sangaralingam T, Krishnamoorthi N. Clinical Effectiveness of Levetiracetam Compared to Fosphenytoin in the Treatment of Benzodiazepine Refractory Convulsive Status Epilepticus. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Jan 23];87(7):512–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-020-03221-2>
104. Santamarina E, Parejo Carbonell B, Sala J, Gutiérrez-Viedma Á, Miró J, Asensio M, et al. Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicenter registry. *Epilepsia* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jan 23];60(8):1593–601. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.16094>
105. Brigo F, Lattanzi S, Nardone R, Trinka E. Intravenous Brivaracetam in the Treatment of Status Epilepticus: A Systematic Review. *CNS Drugs* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jan 23];33(8):771–81. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-019-00652-0>
106. Strzelczyk A, Kay L, Bauer S, Immisch I, Klein KM, Knake S, et al. Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. *Epilepsia* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Jan 23];59(8):1549–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.14476>
107. Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Jan 23];57(2):201–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.13267>
108. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology*. 2006 Jul;67(2):340–2.
109. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2024 Jan 23];16(6):527–32. Available from: <http://www.seizure-journal.com/article/S105913110700088X/fulltext>
110. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikk-hah A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: A randomised trial. *European Journal of Paediatric Neurology* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2024 Jan 23];16(5):536–41. Available from: <http://www.ejpn-journal.com/article/S1090379812000165/fulltext>
111. Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Jan 23];15(1):40. Available from: /pmc/articles/PMC8796686/
112. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern? *Epilepsia* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2024 Jan 23];54(1):11–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x>
113. Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2024 Jan 23];114(1):1–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0404.2006.00655.x>
114. Ngampoopun M, Suwanpakdee P, Jaisupa N, Nabangchang C. Effectiveness and Adverse Effect of Intravenous Lacosamide in Nonconvulsive Status Epilepticus and Acute Repetitive Seizures in Children. *Neurol Res Int* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jan 23];2018. Available from: /pmc/articles/PMC6015664/
115. Misra UK, Kalita J. A comparison of four antiepileptic drugs in status epilepticus: experience from India. *International Journal of Neuroscience* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jan 23];126(11):1013–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/0207454.2015.1095743>
116. Prisco L, Ganau M, Aurangzeb S, Moswela O, Hallett C, Raby S, et al. A pragmatic approach to intravenous anaesthetics and electroencephalographic endpoints for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus in critical care. Vol. 75, *Seizure*. W.B. Saunders Ltd; 2020. p. 153–64.
117. Sarma GRK, Sharma AR, John AT. Transcutaneous electrical stimulation of auricular branch of the vagus nerve effectively and rapidly modulates the EEG patterns in patients with possible electrographic status epilepticus. *Epileptic Disorders* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Feb 4];25(4):500–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/epd2.20068>

118. Duda J, Reinert JP. Cannabidiol in refractory status epilepticus: A review of clinical experiences. *Seizure* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jan 23];103:115–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36399869/>
119. Vendrame M, Loddenkemper T. Surgical Treatment of Refractory Status Epilepticus in Children: Candidate Selection and Outcome. *Semin Pediatr Neurol*. 2010 Sep 1;17(3):182–9.
120. O'Connor SE, Richardson C, Trescher WH, Byler DL, Sather JD, Michael EH, et al. The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2024 Jan 23];50(1):101–3. Available from: <http://www.pedneur.com/article/S0887899413004864/fulltext>
121. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Feb 9;2016(2).
122. van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome in childhood: A clinical review and practical approach. Vol. 111, *Seizure*. W.B. Saunders Ltd; 2023. p. 215–22.
123. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure - European Journal of Epilepsy* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Jan 23];68:62–71. Available from: <http://www.seizure-journal.com/article/S1059131118300256/fulltext>
124. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of Refractory Status Epilepticus: Literature Review and a Proposed Protocol. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2024 Jan 23];38(6):377–90. Available from: <http://www.pedneur.com/article/S0887899408000349/fulltext>
125. Riviello JJ, Claassen J, Laroche SM, Sperling MR, Aldredge B, Bleck TP, et al. Treatment of status epilepticus: An international survey of experts. *Neurocrit Care* [Internet]. 2013 Apr 25 [cited 2024 Jan 23];18(2):193–200. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-012-9790-1>
126. Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez Fernández I, Chapman KE, Abend NS, Arya R, et al. Refractory Status Epilepticus in Children: intention-to-treat with continuous infusions of midazolam and pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Jan 23];17(10):968. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/271105/>
127. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *BJA: British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Jan 23];122(4):448. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/311118300256/>
128. Van Gestel JJP, Blussé Van Oud-Alblas HJ, Malingré M, Ververs FFT, Braun KPJ, Van Nieuwenhuizen O. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):591–2.
129. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Modern Inhalational Anesthetics for Refractory Status Epilepticus. *Canadian Journal of Neurological Sciences* [Internet]. 2015 Jan 9 [cited 2024 Jan 23];42(2):106–15. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/modern-inhalational-anesthetics-for-refractory-status-epilepticus/53E8FF0D678F4124172FEFCF6F40B3B7A>
130. Kahriman M, Minecan D, Kutluay E, Selwa L, Beydoun A. Efficacy of Topiramate in Children with Refractory Status Epilepticus. *Epilepsia* [Internet]. 2003 [cited 2024 Jan 23];44(10):1353–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1528-1157.2003.11803.x>
131. Höfler J, Rohrachner A, Kalss G, Zimmermann G, Döbesberger J, Pilz G, et al. (S)-Ketamine in Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus: A Retrospective Study. *CNS Drugs*. 2016;30.
132. Chauhan R, Singh N, Reddy A, Singh A. The role of dexmedetomidine in post cranioplasty refractory status epilepticus. 2023 [cited 2024 Feb 4]; Available from: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anr3.12246>
133. Coluzzi F, Angelini A, Simmaco M, Alampi D, Alessandri E, Grassi E, et al. The effect of dexmedetomidine on status epilepticus in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *Canadian Journal of Anesthesia* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Feb 4];67(11):1677–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12630-020-01753-x>
134. Obara S, Kakinouchi K, Honda J, Noji Y, Hanayama C, Murakawa M. Dexmedetomidine administration in a patient with status epilepticus under color density spectral array monitoring. *JA Clin Rep* [Internet]. 2019 Dec [cited 2024 Feb 4];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/366967278/>
135. Malta JR, Greco J, Lodolo M, Ghosh S. A school-aged boy with super-refractory status epilepticus secondary to cortical dysplasia treated with dexmedetomidine. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Feb 6];64:21–2. Available from: <https://www.jocn-journal.com/article/S0967586819303765/fulltext>
136. Vinette SA, Young GB, Khosravani H. Early identification of NORSE and transfer to care setting with appropriate supports: A proposed algorithm. *Front Neurol*. 2023;14.
137. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). 2018 [cited 2024 Feb 7]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.018>
138. Van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome in childhood: A clinical review and practical approach. *Seizure: European Journal of Epilepsy* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 7];111:215–22. Available from: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
139. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. 2020 [cited 2024 Feb 7]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14553>
140. Rosenthal ES, Claassen J, Wainwright MS, Husain AM, Vaitkevicius H, Raines S, et al. Brexanolone as adjunctive therapy in super-refractory status epilepticus. *Ann Neurol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Jan 23];82(3):342. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3002567/>

FEBRİL STATUS EPİLEPTİKUS

Mehpare SARI YANARTAŞ¹
Şenay HASPOLAT²

GİRİŞ

Febril konvulzyon (FK); daha önceden afebril nöbeti olmayan çocuklarda, intrakranial enfeksiyonun ve akut semptomatik nöbetin dışlandığı durumlarda görülen ateşli nöbetlerdir. Görüldüğü yaş aralığı için 3 farklı tanımlama mevcuttur. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH- National Institute of Health) konsensus konferansı 3 ay ile 5 yaş arası çocuklarda, Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği (ILAE-Internastional League Against Epilepsy) 1 aydan büyük çocuklarda, Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) de 6 ay ile 6 yaş arası çocuklarda görülen nöbetler olarak tanımlanmış olsa da, genel olarak 5 yaş altında en sık görülen nöbetlerdir.¹⁻⁴ Status epileptikus tanımı ile ilgili güncelleme yapılmış ancak daha önceden yapılmış olan febril status epileptikus için geçerli olan tanımlama kullanılmaya devam etmektedir. Febril nöbetin otuz dakikadan uzun sürmesi veya otuz dakika boyunca bilinç açılmadan aralıklı febril nöbet geçirilmesi febril status epileptikus (FSE) olarak değerlendirilmektedir.⁵ Tüm febril nöbetlerin ortalama %5-10'u febril status epileptikus olarak presente olmaktadır.⁶

Febril nöbetler genel olarak 5 yaş altında sık görülse de 18 ay civarı görülme sıklığı pik yapar. FSE riski özellikle 18 ay altı febril konvulzyon geçiren hastalarda daha yüksektir.⁷

İnsidans (veya insidans hızı), belirli bir zaman diliminde tanımlanmış bir popülasyonda ortaya çıkan yeni vakaların sayısı; prevalans, belirli bir zaman noktasında belirlenen, bir popülasyonda bozukluğa sahip olan bireylerin oranıdır. Hem insidans hem de prevalans yaşa göre ayarlanabilse de febril nöbetler gibi yaşa özgü bir sendromda prevalans o kadar kullanışlı değildir. Febril nöbet insidansı yaşla birlikte azalır ve 6-7 yaşından sonra insidansı sıfırdır.⁵ Yapılan çeşitli çalışmalarda febril nöbetler için, farklı oranlar verilse de ortalama %2-5 arası yıllık insidans bildirilmektedir.

Status epileptikus; nöbeti durdurmakla sorunlu mekanizmaların yetersizliği ve nöbetin anormal olarak uzamasına neden olan mekanizmaların aktive olması sonucunda görülen nörolojik bir durumdur.⁸ Çocukluk çağında status epileptikusun, yaklaşık %25 gibi bir oranla, en sık sebebi febril status olarak bildirilmiştir.⁹ 395 hastanın 602 status epileptikus atağının değerlendirildiği bir çalışmada da %32 oranla en sık neden olarak saptanmıştır.¹⁰

¹ Uzm. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., mpiresari2@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7035-6673

² Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., shaspolat@akdeniz.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-3596-1816

mektedir., erken yaşta geçirilen nöbetler, gelişmekte olan bir nöronal ağı ele geçirerek, HCN özelliklerini değiştirmek suretiyle uyarılabilirlikte uzun süreli değişikliklere neden olabilmektedir. Bu değişiklikler, genetik yatkınlık olsun ya da olmasın, etkilenen bireylerin yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde kronik epilepsi geliştirmeye yatkın hale getirebilir.⁶⁵

Doğum sonrası nöroplastisiteye kısmen epigenetik süreçler de aracılık eder ve bu süreçler de beslenme, deneyim, dış uyaran ve çevresel faktörlerden etkilenebilir. Bu kritik gelişimsel zaman diliminde nöbet gibi hastalıklar veya beyin hasarları da epigenomumuzu ve hipereksitabl nöronal devrelerin gelişimini ve sürdürülmesini destekleyen gelişimsel gen ekspresyon modellerini etkileyebilir.²⁹ Status epileptikus, travmatik beyin hasarı gibi epileptojenik potansiyeli olan olayların, epileptogenezde etkili olan miRNA ekspresyonunu ve işlevini değiştirdiği gösterilmiştir.⁶⁶ Epigenetik ve posttranskripsiyonel gen düzenlemesi epileptogenezde etkili olabileceği ve bu mekanizmaların hedeflenmesi terapötik potansiyele sahip olabileceği düşünülmüştür.^{65,67} Bununla birlikte, bu süreçlerin FSE oluşumuna veya uzun süreli FSE'yi takip edebilecek epileptogeneze katılımı hakkında çok az şey bilinmektedir. Ortaya çıkan çalışmalar, status epileptikusun epigenomu kalıcı olarak değiştirdiğini ve bunun da epileptojenik yolların aktive edebileceğini düşündürmektedir.⁶⁷

Aşılama

Çocuk sağlığı izlemi açısından aşılama oldukça önemlidir. Aşı sonrası ateş ortaya çıkabildiğinden, rutin aşılamadan sonra FK'ların ortaya çıkması şaşırtıcı değildir.

2019'da yayınlanan bir çalışmada, aşılamadan hemen sonra meydana gelen FK olgularının klinik profili ve sonuçları, aşılama ile ilişkili olmayan FK olguları ile karşılaştırılmıştır. Bu iki çocuk grubunun incelenmesi sonucunda, nöbetin sonucu veya şiddeti açısından bir fark olmadığını ortaya koymuştur ve bu sonuçlar daha önceki çalış-

maların sonuçlarını da destekler niteliktedir.^{68,69} AAP ve Dünya Sağlık Örgütü, altta yatan genetik mutasyonları olan çocuklarda bile FK'dan sonra bağışıklama programının durdurulmasını veya değiştirilmesini önermemektedir.

Sonuç olarak; febril nöbetler, çocukluk çağında en sık görülen nöbetlerdir. Kompleks bir FK'nın uç noktası olan FSE, yaygın bir pediatrik nörolojik acil durumdur ve çocuklardaki tüm status epileptikus vakalarının yaklaşık dörtte birini oluşturur. FSE için akut tedavi standart status epileptikus tedavi protokolüdür. 'Tek bir FSE atağı epilepsi riskini artırabiliyorsa, ilk FSE oluşumunu önleyebilir miyiz veya önlemeli miyiz?', 'Nöroimmün mekanizmalar gerçekten de FSE patofizyolojisinde, bilişsel patolojilerde ve epileptogenezde kritik bir rol oynuyorsa, her FSE olgusunu immunomodülatör, immunsupresif gibi ilaçlarla tedavi etmeli miyiz?', 'FSE geçiren çocuklardan hangisinde bilişsel sorunlar veya epilepsi gelişeceğini öngörüp, risk altında olanları erken tespit ederek bu hastalara müdahale edebilir miyiz?', 'İdeal müdahale stratejileri ne ve ne zaman olmalıdır?' gibi sorular şu an için cevapsızdır.⁷⁰ FEBS-TAT çalışmasının uzun dönem verileri, deneysel FSE modelleri ile oluşturulmuş çalışmalar ile belki ileriki dönemde bu sorulara cevap bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Gupta A. Febrile Seizures. Continuum (Minneapolis Minn). 2016;22(1 Epilepsy):51-9. doi: 10.1212/CON.0000000000000274. PMID: 26844730.
2. National Institutes of Health, & National Institutes of Health. Febrile seizures: consensus development conference summary. Bethesda, MD: National Institutes of Health. .1980; 3(2).
3. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia. 1993; 34(4):592-596.
4. Seizures, F. Guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure subcommittee on febrile seizures. Pediatrics. 2011; 127(2); 389-394.
5. Penn, R., Stafstrom, C.E. (2023) The incidence and prevalence of febrile seizures and febrile status epilepticus. In: Baram, T.Z., Shinnar, S., Stafstrom, C.E, (eds) Febrile Seizures New Concepts and Consequences (second edition). Academic Press Elseiver p 3-27

6. Hesdorffer D.C., Shinnar S., Lewis D.V., et al; FEBSTAT study team. Design and phenomenology of the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(9):1471-80. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03567.x. Epub 2012 Jun 28.
7. Hesdorffer D.C., Shinnar S., Lewis D.V., et al; Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood (FEBSTAT) Study Team. Risk factors for febrile status epilepticus: a case-control study. *J Pediatr*. 2013;163(04):1147-51.e1
8. 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(10):1515-1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
9. Freilich E. R., Schreiber J. M., Zelleke T., Gaillard W. D. Pediatric status epilepticus: identification and evaluation. *Current opinion in pediatrics*. 2014;26(6): 655-661. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000152>
10. 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. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2015; 19(5): 584-590. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.05.007>
11. Nordli D.R. Jr., Moshé S.L., Shinnar S., et al. FEBSTAT Study Team. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012;79(22):2180-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182759766. Epub 2012 Nov 7.
12. Yokoi S., Kidokoro H., Yamamoto H., et al. Hippocampal diffusion abnormality after febrile status epilepticus is related to subsequent epilepsy. *Epilepsia*. 2019; 60(7):1306-1316. <https://doi.org/10.1111/epi.16059>
13. Gallentine, W.B. (2023) Neuroimmunologic aspects of febrile status epilepticus. In: Baram, T.Z., Shinnar, S., Stafstrom, C.E, (eds) *Febrile Seizures New Concepts and Consequences* (second edition). Academic Press Elseiver. p95-109.
14. Dube C.M., Brewster A.I., Richichi C., Zha Q., Baram T.Z. Fever, febrile seizure and epilepsy. *Trends Neurosci*. 2007;30:490-6
15. Dube C.M., Ravizza T., Hamamura M., et al. Epileptogenesis provoked by prrolonged experimental febrile seizures : mechanisms and biomarkers. *J neurosci* .2010;22:7484-94
16. Garcia-Curran M. M., Hall A. M., Patterson K. P., et al. Dexamethasone Attenuates Hyperexcitability Provoked by Experimental Febrile Status Epilepticus. *eNeuro*. 2019;6(6): ENEURO.0430-19.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0430-19.2019>
17. Jobst B. C., Ben-Menachem E., Chapman K. E., et al. Highlights From the Annual Meeting of the American Epilepsy Society 2018. *Epilepsy currents*. 2019;19(3): 152-158. <https://doi.org/10.1177/1535759719844486>
18. Chen Y. Y., Huang S., Wu W. Y., et al. Associated and predictive factors of quality of life in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, . 2018; 86: 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.025>
19. Sokol D.K., Demyer W.E., Edwards-Brown M., Sanders S., Garg B. From swelling to sclerosis: acute change in mesial hippocampus after prolonged febrile seizure. *Seizure*. 2003; 12:237-240.
20. Scott R.C., King M.D., Gadian D.G., Neville B.G., Connelly A. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain*. 2003; 126:2551-2557.
21. Morimoto T., Fukuda M., Suzuki Y., Kusu M., Kida K. Sequential changes of brain CT and MRI after febrile status epilepticus in a 6-year-old girl. *Brain Dev*. 2002; 24:190-193.
22. Scheffer I.E., Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia*. 2019;60 Suppl 3:S17-S24. doi: 10.1111/epi.16386. PMID: 31904117.
23. Kasperaviciute D., Catarino C.B., Matarin M., et.al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain*. 2013 ;136(Pt 10):3140-50. doi: 10.1093/brain/awt233.
24. Richards K., Howell, K., Maljevic, S., Reid, C.A, Petrou S.(2023) Ion channels and febrile seizures : It's not just SCN1A. . In: Baram, T.Z., Shinnar, S., Stafstrom, C.E, (eds) *Febrile Seizures New Concepts and Consequences* (second edition). Academic Press Elseiver. P67-9
25. Chan S., Bello J.A., Shinnar S., et al; FEBSTAT Study Team. Hippocampal malrotation is associated with prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(05):1068-1074
26. Theodore W.H., Epstein L., Gaillard W.D., Shinnar S., Wainwright M.S., Jacobson S. Human herpes virus 6B: a possible role in epilepsy? *Epilepsia*. 2008;49(11):1828-37. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01699.x.
27. Epstein,L.G., Shinnar S., Hesdorffer D.C., FEBSTAT study team. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2012;53(9):1481-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03542.x.
28. Shinnar, S. (2023). Febrile status epilepticus and its consequences: Insight from the "consequences of FEBrile Status Epilepticus in Childhood"(FEBSTAT) study. In: Baram, T.Z., Shinnar, S., Stafstrom, C.E, (eds) *Febrile Seizures New Concepts and Consequences* (second edition). Academic Press Elseiver. p115-8
29. Henshall, D.C., Brennan G.P. (2023). MicroRNAs and epigenetic processes in FSE-provoked epilepsy. In: Baram, T.Z., Shinnar, S., Stafstrom, C.E, (eds) *Febrile Seizures New Concepts and Consequences* (second edition). Academic Press Elseiver. p235-41
30. Juul, H.M., Brooks-kayal, A.R., Talos, D.M. (2023) Why do febrile seizures involve specifically the developing brain? In: Baram, T.Z., Shinnar, S., Stafstrom, C.E, (eds) *Febrile Seizures New Concepts and Consequences* (second edition). Academic Press Elseiver p155-169
31. Gallentine W.B., Shinnar S., Hesdorffer D.C., et al. FEBSTAT Investigator Team. Plasma cytokines associated with febrile status epilepticus in children: A potential biomarker for acute hippocampal injury. *Epilepsia*.

- 2017;58(6):1102-1111. doi: 10.1111/epi.13750.
32. Patterson K. P., Brennan G. P., Curran M. Et al. Rapid, Coordinate Inflammatory Responses after Experimental Febrile Status Epilepticus: Implications for Epileptogenesis. *eNeuro*. 2015;2(5): ENEURO.0034-15.2015. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0034-15.2015>
 33. Qiu Z., Parsons K.L., Gruol D.L. Interleukin-6 selectively enhances the intracellular calcium response to NMDA in developing CNS neurons. *J Neurosci*. 1995;15(10):6688-99. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-10-06688.1995.
 34. Fabene P. F., Navarro Mora, G.et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nature medicine*. 2008;14(12): 1377-1383. <https://doi.org/10.1038/nm.1878>
 35. Balosso S., Ravizza T., Aronica E., Vezzani, A. The dual role of TNF- α and its receptors in seizures. *Experimental neurology*. (2013). 247, 267-271. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.05.010> .
 36. Ichiyama T., Suenaga N., Kajimoto M., et al. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain & development*. 2008; 30(1): 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.05.008>
 37. Kothur K., Bandodkar S., Wienholt L. et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: Elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. *Epilepsia*. 2019; 60(8): 1678-1688. <https://doi.org/10.1111/epi.16275>
 38. Kwon A., Kwak B. O., Kim K., et al. Cytokine levels in febrile seizure patients: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2018; 59: 5-10. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.023>
 39. Kaya M.A., Erin N., Bozkurt O., Erkek N., Duman O., Haspolat S. Changes of HMGB-1 and sTLR4 levels in cerebrospinal fluid of patients with febrile seizures. *Epilepsy Res*. 2021;169:106516. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106516
 40. Ravizza, T., Vezzani, A., Baram, T.Z.(2023). Febrile Status epilepticus- related epilepsy: Neuroinflammation and epigenetics. In: Baram, T.Z., Shinnar, S., Stafstrom, C.E, (eds) *Febrile Seizures New Concepts and Consequences* (second edition). Academic Press Elseiver. p221-34.
 41. Seinfeld,S., Goodkin,H.P.(2023). Evaluation and practical management: Approach to simple and complex febrile seizures. In: Baram, T.Z., Shinnar, S., Stafstrom, C.E, (eds) *Febrile Seizures New Concepts and Consequences* (second edition). Academic Press Elseiver. p315-24
 42. Laino D., Mencaroni E., Esposito S. Management of Pediatric Febrile Seizures. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 ;15(10):2232. doi: 10.3390/ijerph15102232. PMID: 30321985;
 43. Frank L.M., Shinnar S., Hesdorffer D.C., et al.; FEBSTAT Study Team. Cerebrospinal fluid findings in children with fever-associated status epilepticus: results of the consequences of prolonged febrile seizures (FEBSTAT) study. *J Pediatr*. 2012 ;161(6):1169-71. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.008. Epub 2012 Sep 14
 44. Wickstrom R., Taraschenko O., Dilena R., et al. International NORSE Consensus Group. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) incl. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Statements and Supporting Evidence. *Epilepsia*. 2022;63(11):2840-64. doi: 10.1111/epi.17397.
 45. 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(03):388-395
 46. Glauser T., Shinnar S., Gloss D. 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 currents*.2016; 16(1): 48-61. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>
 47. Alldredge B.K., Gelb A.M., Isaacs S.M., et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* .2001;345(09):631-637
 48. Alldredge B.K., Wall D.B., Ferriero D.M. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol*. 1995;12:213-216.
 49. Dreier J. W., Li J., Sun Y., Christensen, J. Evaluation of Long-term Risk of Epilepsy, Psychiatric Disorders, and Mortality Among Children With Recurrent Febrile Seizures: A National Cohort Study in Denmark. *JAMA pediatrics*.2019;173(12):1164-1170. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3343>
 50. Offringa M., Newton R., Nevitt S.J., Vranka K. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6(6):CD003031. doi: 10.1002/14651858.CD003031.pub4.
 51. Hu L.Y., Zou L.P., Zhong, J.M., et al. Febrile seizure recurrence reduced by intermittent oral levetiracetam. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(3):171-9. doi: 10.1002/acn3.34. Epub 2014 Feb 24.
 52. Li B., Wu,Y., He, Q., Zhou H., Cai J. The effect of complicated febrile convulsion on hippocampal function and its antiepileptic treatment significance. *Transl Pediatr*. 2021;10(2):394-405. doi: 10.21037/tp-20-458
 53. Shinnar S., Bello J.A., Chan S. et al. FEBSTAT Study Team. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012;79(9):871-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e318266fcc5. Epub 2012 Jul 25.
 54. Weiss E.F., Masur D., Shinnar S., et al; FEBSTAT study team. Cognitive functioning one month and one year following febrile status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2016;64(Pt A):283-288
 55. VanLandingham K. E., Heinz E. R., Cavazos J. E., & Lewis, D. V. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Annals of neurology*.1998; 43(4): 413-426. <https://doi.org/10.1002/ana.410430403>
 56. Provenzale J. M., Barboriak D. P., VanLandingham K., MacFall J., DeLong D., Lewis, D. V. Hippocampal MRI signal hyperintensity after febrile status epilepticus is predictive of subsequent mesial temporal sclerosis. *AJR*.

- American journal of roentgenology. 2008;190(4): 976–983.
57. Scott R. C., Gadian D. G., King M. D. et al. Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 9): 1951–1959. <https://doi.org/10.1093/brain/awf202>
 58. Yoong M., Martinos M. M., Chin R. F., Clark C. A., Scott, R. C. Hippocampal volume loss following childhood convulsive status epilepticus is not limited to prolonged febrile seizures. *Epilepsia*, 2013;54(12): 2108–2115. <https://doi.org/10.1111/epi.12426>
 59. Pujar S.S., Martinos M.M., Cortina-Borja M., et al. North London Epilepsy Research Network Long-term prognosis after childhood convulsive status epilepticus: a prospective cohort study. *The Lancet. Child & adolescent health*. 2018;2(2):103–111. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30174-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30174-8)
 60. Baram T. Z., Donato, F., Holmes, G. L. Construction and disruption of spatial memory networks during development. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 2019;26(7): 206–218. <https://doi.org/10.1101/lm.049239.118>
 61. Weiss EF (2023). Cognitive outcomes of febrile status epilepticus In: Baram, T.Z., Shinnar, S., Stafstrom, C.E, (eds) *Febrile Seizures New Concepts and Consequences* (second edition). Academic Press Elsevier. p
 62. Martinos M. M., Yoong M., Patil, S. et al. Early developmental outcomes in children following convulsive status epilepticus: a longitudinal study. *Epilepsia*. 2013; 54(6): 1012–1019. <https://doi.org/10.1111/epi.12136>
 63. Roy H., Lippé S., Lussier, F. et al. Developmental outcome after a single episode of status epilepticus. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2011; 21(4): 430–436. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.05.009>
 64. French J.A., Williamson P.D., Thadani V.M. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*. 1993;34(6):774–80
 65. Wenzel, M., Surges, R., Bender, R.(2023) From prolonged febrile seizures to epilepsy : Potential contribution of HCN channels. In: Baram, T.Z., Shinnar, S., Stafstrom, C.E, (eds) *Febrile Seizures New Concepts and Consequences* (second edition). Academic Press Elsevier. p 254–63
 66. Ma Y. The Challenge of microRNA as a Biomarker of Epilepsy. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(1):37–42. doi: 10.2174/1570159X15666170703102410.
 67. Henshall D.C. Epigenetic changes in status epilepticus. *Epilepsia*. 2018 Oct;59 Suppl 2:82–86. doi: 10.1111/epi.14502. Epub 2018 Aug 29.
 68. Deng L., Gidding H., Macartney K., et al. Postvaccination Febrile Seizure Severity and Outcome. *Pediatrics*. 2019;143(5): e20182120. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2120>
 69. Tartof S. Y., Tseng H. F., Liu I. L. et al. Inpatient admission for febrile seizure and subsequent outcomes do not differ in children with vaccine-associated versus non-vaccine associated febrile seizures. *Vaccine*, 2014; 32(48): 6408–6414. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.055>
 70. Stafstrom C.E., Shinnar S., Baram T.Z.(2023) The future of FS, FSE and their epileptogenic and cognitive outcomes. . In: Baram, T.Z., Shinnar, S., Stafstrom, C.E, (eds) *Febrile Seizures New Concepts and Consequences* (second edition). Academic Press Elsevier. p341–61

YENİ BAŞLANGIÇLI DİRENÇLİ STATUS EPİLEPTİKUS (NORSE) VE FEBRİL ENFEKSİYONLA İLİŞKİLİ EPİLEPSİ SENDROMU (FİRES)

Nurşah YENİAY SÜT¹
Ömer BEKTAŞ²

GİRİŞ

Yeni başlangıçlı dirençli status epileptikus (NORSE); tanımlanabilir akut veya aktif yapısal, toksik veya metabolik neden olmaksızın yeni başlayan refrakter status epileptikus (RSE) ile karakterize nadir ve yıkıcı bir durumdur. Yakın tarihli bir konsensusun tanımına göre, spesifik bir tanıdan ziyade klinik bir sunumdur.¹ Aynı konsensusa göre febril enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu (FİRES), NORSE'nin ayrı bir kategorisi değil, alt kategorisi olarak kabul edilir. FİRES daha önce sağlıklı bir çocukta ortaya çıkan nadir ama şiddetli bir epileptik sendromdur. İlk defa Awaya ve Fukuyama 1986'da ensefalit benzeri antite olarak tanımlamıştır.² Tanısı için, RSE'nin başlangıcından 2 hafta ila 24 saat önce başlayan ateşli bir hastalık olması gereklidir. Status epileptikus başlangıcında ateş olabilir, ancak nöbetlerin başlamasıyla ateş geriler. Her iki tanım da tüm yaş grupları için geçerlidir. NORSE'nin altında bir neden bulunamazsa kriptojenik NORSE veya etiyojisi bilinmeyen NORSE olarak tanımlanır.

NORSE'li hastaların uygun tanısal değerlendirilmesi, tedavisi ve takibine yönelik mevcut kanıtlar, vaka raporlarından, vaka serilerinden ve

sınırlı gözlemsel çalışmalardan kaynaklanmaktaydı. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir anket çalışmasında; tüm yaş grubu ile ilgilenen nörolojik yoğun bakım uzmanlarının NORSE'li hastaları değerlendirmek ve tedavi etmek için bir protokole sahip olmadıkları bildirilmiştir.³ Bunun üzerine Wickström ve ark.⁴ NORSE/FİRES gibi nadir ve zorlu bir durumla karşılaşan klinisyenler için destek aracı olarak hizmet edecek, tanı ve tedaviyi yönlendirecek yeni bir konsensus oluşturdular. Bir Delphi metodolojisi kullanılarak gerçekleştirilen bu çalışma, tüm yaş gruplarında NORSE/FİRES tedavisi için kapsamlı bir fikir birliği önerileri listesiyle mevcut literatürü eşleştirmeyi amaçladı. Böylece NORSE/FİRES tanısı alan hastalara standardize bir yaklaşım elde edildi.

EPİDEMİYOLOJİ

NORSE/FİRES nadir hastalıklardır. Almanya'da çocuklar ve ergenlerde yapılan bir çalışmada FİRES'in insidansı 1:1000000, prevalansı 1:100000'dir.⁵ Erişkin serilerinde daha çok kadın cinsiyet baskınlığı görülürken, pediatrik serilerde erkeklerin kızlardan daha çok etkilenmekte oldu-

¹ Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD., nursah_ny@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8079-7990

² Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD., bektasomer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2514-8461

sit, konuşma geriliği, zayıf dikkat ile birlikte büyük ölçüde frontal lob işlev bozukluğu gelişir.^{24,25} NORSE'li birçok hasta aynı zamanda SE sırasında gelişen mezial temporal skleroza bağlı temporal lob işlev bozukluğu belirtileri gösterebilir.¹¹ Ayrıca, iyileşen hastalarda dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve diğer davranış bozuklukları da görülebilir.² Kriptojenik NORSE/FİRES hastalarındaki nöbetler immünoterapilere zayıf yanıt verir; bu nedenle, nöbetle ilişkili geri döndürülemez beyin hasarının, antikor pozitif NORSE'li hastalarla karşılaştırıldığında bu hastalarda daha derin kognitif bozukluğa neden olduğu ileri sürülmektedir.¹¹

NORSE ve FİRES hastalarında uzun dönem epilepsi sonuçları hakkında çok az veri bulunsa da genel görüş kriptojenik ve kriptojenik olmayan vakaların bu açıdan farklılık göstermediği, ilaca dirençli epilepsinin NORSE/FİRES'in uzun vadeli sonuçlarının neredeyse kaçınılmaz bir parçası olduğu yönündedir.¹¹

KAYNAKLAR

- Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FİRES), and related conditions. *Epilepsia*. Apr 2018;59(4):739-744. doi:10.1111/epi.14016
- Caraballo RH, Reyes G, Avaria MF, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*. Sep 2013;22(7):553-9. doi:10.1016/j.seizure.2013.04.005
- Cabrera Kang CM, Gaspard N, LaRoche SM, Foreman B. Survey of the diagnostic and therapeutic approach to new-onset refractory status epilepticus. *Seizure*. Mar 2017;46:24-30. doi:10.1016/j.seizure.2017.02.003
- Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, et al. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) including Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FİRES): Summary and Clinical Tools. *Epilepsia*. Aug 11 2022;63(11):2827-39. doi:10.1111/epi.17391
- van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FİRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. Jul 2010;51(7):1323-8. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02535.x
- Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol*. Aug 2020;62(8):897-905. doi:10.1111/dmcn.14553
- Kessi M, Liu F, Zhan Y, et al. Efficacy of different treatment modalities for acute and chronic phases of the febrile infection-related epilepsy syndrome: A systematic review. *Seizure*. Jul 2020;79:61-68. doi:10.1016/j.seizure.2020.04.015
- Farias-Moeller R, Wood A, Sawdy R, Koop J, Olson K, van Baalen A. Parental perception of FİRES outcomes, emotional states, and social media usage. *Epilepsia Open*. Sep 2021;6(3):539-547. doi:10.1002/epi4.12513
- Hsieh MY, Lin JJ, Hsia SH, et al. Diminished toll-like receptor response in febrile infection-related epilepsy syndrome (FİRES). *Biomed J*. Jun 2020;43(3):293-304. doi:10.1016/j.bj.2020.05.007
- Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: Elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. *Epilepsia*. Aug 2019;60(8):1678-1688. doi:10.1111/epi.16275
- Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, et al. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) incl. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FİRES): Statements and Supporting Evidence. *Epilepsia*. Aug 23 2022;63(11):2840-64. doi:10.1111/epi.17397
- Husari KS, Labiner K, Huang R, Said RR. New-Onset Refractory Status Epilepticus in Children: Etiologies, Treatments, and Outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2020;21(1):59-66. doi:10.1097/pcc.0000000000002108
- Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics. *Nat Rev Genet*. Jun 2019;20(6):341-355. doi:10.1038/s41576-019-0113-7
- Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. Nov 3 2015;85(18):1604-13. doi:10.1212/wnl.0000000000001940
- Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, et al. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FİRES/AERRPS. *J Neurol Sci*. Sep 15 2016;368:272-6. doi:10.1016/j.jns.2016.07.040
- Culleton S, Talenti G, Kaliakatsos M, Pujar S, D'Arco F. The spectrum of neuroimaging findings in febrile infection-related epilepsy syndrome (FİRES): A literature review. *Epilepsia*. Apr 2019;60(4):585-592. doi:10.1111/epi.14684
- Payne ET, Zhao XY, Frndova H, et al. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain*. May 2014;137(Pt 5):1429-38. doi:10.1093/brain/awu042
- Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, Schreiber JM, Carpenter JL. Early ictal and interictal patterns in FİRES: The sparks before the blaze. *Epilepsia*. Aug 2017;58(8):1340-1348. doi:10.1111/epi.13801
- Sheikh Z, Hirsch LJ. A practical approach to in-hospital management of new-onset refractory status epilepticus/febrile infection related epilepsy syndrome. *Front Neurol*. 2023;14:1150496. doi:10.3389/fneur.2023.1150496

20. Fine AL, Liebo G, Gavrilova RH, Britton JW. Seizure Semiology, EEG, and Imaging Findings in Epilepsy Secondary to Mitochondrial Disease. *Front Neurol*. 2021;12:779052. doi:10.3389/fneur.2021.779052
21. Heatwole CR, Berg MJ, Henry JC, Hallman JL. Extreme spindles: a distinctive EEG pattern in *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis. *Neurology*. Mar 22 2005;64(6):1096-7. doi:10.1212/01.Wnl.0000154467.17312.7b
22. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, Serrano-Castro PJ. Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review. *Seizure*. Jul 2018;59:72-76. doi:10.1016/j.seizure.2018.05.004
23. Dilena R, Mauri E, Aronica E, et al. Therapeutic effect of Anakinra in the relapsing chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia Open*. Jun 2019;4(2):344-350. doi:10.1002/epi4.12317
24. 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*. Nov 2011;52(11):1956-65. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x
25. Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res*. Apr 2006;69(1):67-79. doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.01.002

YENİDOĞANDA STATUS EPİLEPTİKUS

Burçin Nazlı KARACABEY¹
Edibe PEMBEGÜL YILDIZ²

TANIMLAMA VE PATOFİZYOLOJİ

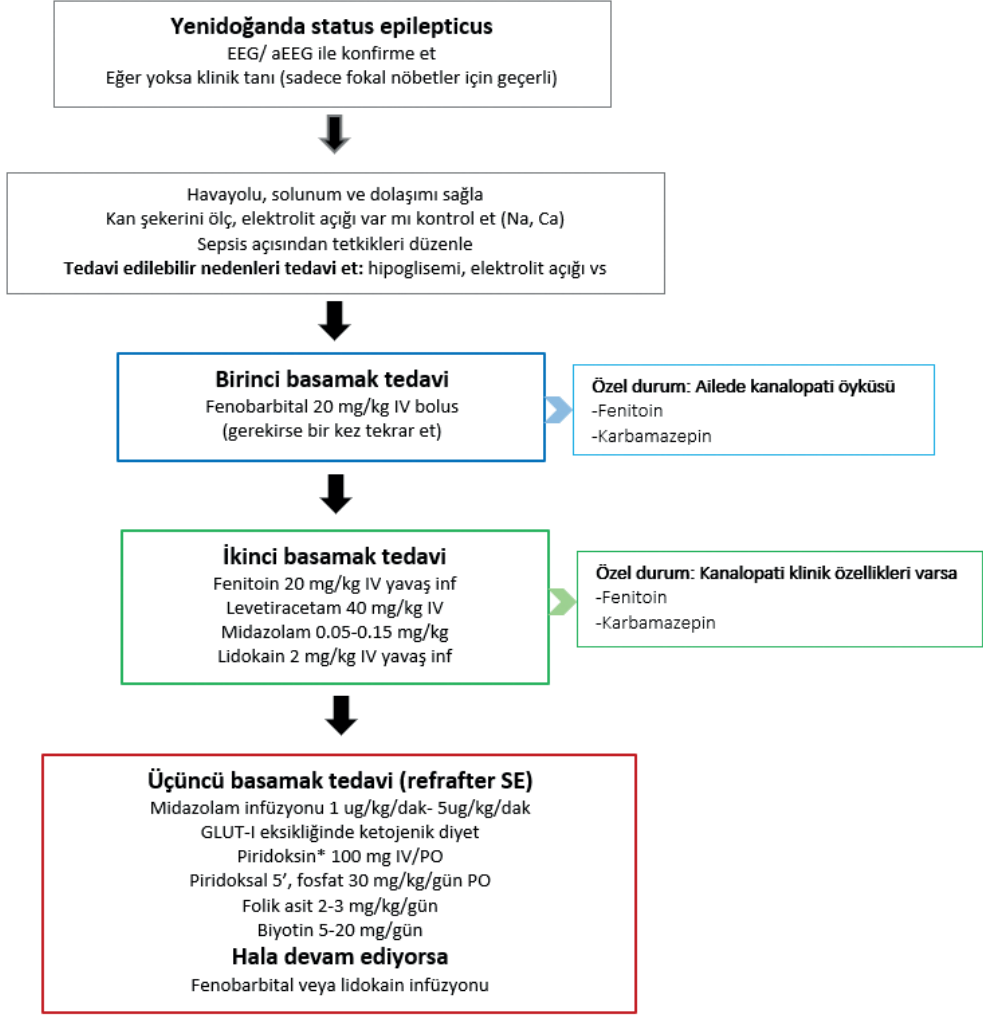
Yenidoğan döneminde akut beyin hasarının en yaygın klinik bulgusu nöbetlerdir. Yaşamın ilk 4 haftası, olgunlaşmamış beynin nörobiyolojik yatkınlığına bağlı olarak nöbetler açısından yüksek risklidir. Nöbetler, izole olaylardan tekrarlayan nöbetlere ve status epileptikusa (SE) uzayabilir.¹ Yenidoğanda SE, yüksek nöbet yükünü yansıtır ve tekrarlayan nöbetlerle karşılaştırıldığında daha kötü nörolojik sonuçlarla ilişkilidir.² Tanımı, etiopatogenezi, elektroensefalografik (EEG) özellikleri, yönetimi ve prognozu açısından çocuklarda ve yetişkinlerde görülen SE'dan farklıdır. Halen dünya çapında kabul görmüş spesifik bir tanımı bulunmayan bir durumdur. Yenidoğan nöbetleri sıklıkla kısa ve tekrarlayıcı olduğundan SE'un en az 30 dakika devam eden sürekli nöbet aktivitesi veya hastanın bilincini geri kazanamadığı en az 30 dakika süren tekrarlayan nöbetler şeklindeki klasik tanımı³ yenidoğanlar için farklı yorumlanmıştır. Yenidoğanda SE'un en çok alınıtı yapılan tanımı Scher ve arkadaşları tarafından 1993'te yapılan tanımlamadır. Burada SE en az 30 dakika boyunca sürekli bir nöbet aktivitesi veya 1-3 saatlik kayıt süresinin %50'sine eşit veya daha

uzun bir süre boyunca tekrarlayan nöbetler olarak rapor edilmiştir.⁴ Diğer yazarlar, herhangi bir 1 saatlik dönemde, nöbetler arasında yenidoğanın temel nörolojik durumuna kesin bir dönüş olmaksızın toplamda 30 dakika süren tekrarlayan nöbetler veya en az 30 dakika boyunca sürekli bir nöbet aktivitesi olarak değerlendiren farklı bir tanım bildirmişlerdir.^{2,5} Son olarak amplitüd entegre EEG (aEEG) ensefalopatik yenidoğanların izlenmesinde giderek daha fazla kullanıldığından, yenidoğanda SE için herhangi bir elektrografik kayıttaki, kayıt süresinin %50'sinden daha fazla nöbet aktivitesi olarak elektrografik bir tanımlama önerilmiştir ancak kayıt süresine ilişkin herhangi bir standardizasyon önerilmemiştir.⁶

Günümüzde olgunlaşmamış beynin nöbete daha yatkın olduğu iyi bilinmektedir. Bu durum hem neonatal döneme özgü dış faktörlerle (enfeksiyonlar, hipoksik-iskemik durumlar, doğum travması,...) hem de bazı spesifik nörobiyolojik faktörlerle ilişkili gibi görünmektedir. Olgunlaşmamış beynin eksitasyona yatkınlığı, yenidoğan beyindeki gelişimsel reseptör modülasyonu ve iyon kanalı ekspresyonundan kaynaklanmaktadır. Olgunlaşmamış beyinde uyarıcı reseptörler olan N-metil-D-Aspartat (NMDA) ve a-ami-

¹ Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., bnazlikaracabey@hotmail.com, ORCID iD 0000-0001-8857-4356

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., edibepembegul@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8016-0404



*Klinik veya EEG/aEEG özellikler vitamin B6 eksikliği epilepsisine benziyorsa veya etyoloji belli değil nöbetler dirençli ise

Şekil 1. Yenidoğan status epileptikus tedavi algoritması.^{2,16}

KAYNAKLAR

- Volpe J. Neonatal seizures. In: Neurology of the Newborn. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2001:178-214
- Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. Neurology 2007;69 (23) :2177-2185
- 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;56:1515-1523
- Scher MS, Hamid MY, Steppe DA, Beggarly ME, Painter MJ. Ictal and interictal electrographic seizure durations in preterm and term neonates. Epilepsia 1993;34:284-288.
- Pavlidis E, Spagnoli C, Pelosi A, Mazzotta S, Pisani F. Neonatal status epilepticus: differences between preterm and term newborns. Eur J Paediatr Neurol 2015;19:314-319.
- Pisani F, Pavlidis E. What is new: Talk about status epilepticus in the neonatal period. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22 (5) :757-762.
- Staley K, Smith R, Schaack J, Wilcox C, Jentsch TJ. Alteration of GABA-A receptor function following gene transfer of the CLC2 chloride channel. Neuron 1996;17:543-551.
- Dhzala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC, Benke TA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. Nat Med 2005;11:1205-1213.
- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst 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. Epilepsia. 2022;63(6):1349-1397.

10. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:611-617.
11. Pisani F, Pavlidis E. The role of electroencephalogram in neonatal seizure detection. *Expert Rev Neurother* 2018;18:95-100.
12. 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;22:703-707
13. Mizrahi EM, Kellaway P. Diagnosis and management of neonatal seizures. New York: Lippincott-Raven; 1998.
14. Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, Nespeca M, Gold JJ, Rasmussen M, et al. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2020;145(6)
15. Spagnoli C, Seri S, Pavlidis E, Mazzotta S, Pelosi A, Pisani F. Phenobarbital for neonatal seizures: response rate and predictors of refractoriness. *Neuropediatrics*. 2016;47(5):318-26
16. Kaindl AM, Koppelstaetter A, Nebrich G, Stuwe J, Sifringer M, Zabel C, et al. Brief alteration of NMDA or GABAA receptor-mediated neurotransmission has long term effects on the developing cerebral cortex. *Mol Cell Proteomics*. 2008;7:2293-2310
17. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;993:103-114
18. Pressler RM, Abend NS, Auvin S, Boylan G, Brigo F, Cilio MR, et al. Treatment of seizures in the neonate: Guidelines and consensus-based recommendations-Special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2023;64(10):2550-2570.
19. Kaushal S, Tamer Z, Opoku F, Forcelli PA. Anticonvulsant drug-induced cell death in the developing white matter of the rodent brain. *Epilepsia*. 2016;57:727-734
20. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GF, Farrer K, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology*.2004;62(3):486-488.
21. van Rooij LG, Toet MC, Rademaker KM, Groenendaal F, de Vries LS. Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment. *Eur J Pediatr*. 2004;163:637-641
22. Glass HC, Poulin C, Shevell MI. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol*. 2011;44:439-442.
23. Ahrens, Stephanie, Margie A. Ream, and Laurel A. Slaughter. "Status epilepticus in the neonate: updates in treatment strategies." *Current Treatment Options in Neurology* 2019;21:1-14.
24. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, Murray DM, Murphy BP, Ahearne CE, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxicischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2016;58:1242-1248.
25. Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol* 2014;41(1):161-175.
26. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:267-278
27. Farmania R, Garg D, Sharma S. Status Epilepticus in Neonates and Infants. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(6):747-754.
28. Dunleavy M, Shinoda S, Schindler C, Ewart C, Dolan R, Gobbo OL, et al. Experimental neonatal status epilepticus and the development of temporal lobe epilepsy with unilateral hippocampal sclerosis. *Am J Pathol* 2010;176:330-342.
29. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics* 2009;124:580-587.
30. Datta AN, Wirrell EC. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatr Neurol*. 2000;22:386-391.

NONKONVULSİF STATUS EPİLEPTİKUS

Furkan DONBALOĞLU¹

Chakan TSAKİR²

Özgür DUMAN³

SINIFLANDIRMA VE ETİYOLOJİ

SE sınıflandırmasında 4 ana eksen kullanılmaktadır. Bu eksenler semiyoloji, etiyoloji, EEG ve yaş olarak belirlenmiştir. Semiyoloji eksenini, belirgin motor semptomların varlığı/yokluğuna göre konvulsif ve nonkonvulsif SE olmak üzere 2 ana başlık altında incelenmiştir. NKSE alt başlıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.¹

Tablo 1. NKSE sınıflandırması.¹

1. Koma ile birlikte NKSE (subtle SE)
2. Koma olmaksızın NKSE
2.a. Jeneralize
2.a.a. Tipik absans statusu
2.a.b. Atipik absans statusu
2.a.c. Miyoklonik absans statusu
2.b. Fokal
2.b.a. Bilinç bozukluğu olmaksızın (otonomik, duysal, görsel, olfaktor, gustatuvar, emosyonel/psişik/yaşantısal veya işitsel semptomlu aura kontinua)
2.b.b. Afazik status
2.b.c. Bilinç bozukluğu ile birlikte
2.c. Fokal veya jeneralize olduğu bilinmeyen
2.c.a. Otonomik SE

Epilepsi öyküsü olmayan hastalarda NKSE görülmesi durumunda yavaş büyüyen beyin tü-

mörleri, otoimmün hastalıklar, paraneoplastik sendromlar, kalıtsal metabolik hastalıklar, nörodegeneratif hastalıklar, elektrolit bozuklukları, ilaç veya madde kullanımı ön planda düşünülmelidir.⁴

Kritik hastalığı olmayan hastalarda NKSE görülmesi epileptik sendromlardan, anti-epileptik ilaçlardaki değişikliklerden veya bu ilaçların kandaki seviyelerini düşüren etkileşimlerden kaynaklanabilir.⁴ Yoğun bakımda takip edilen hastalarda ise kritik olarak hasta olmayan hastalardaki eti-yolojilerin yanı sıra, elektrolit bozuklukları, akut iskemik inme, intrakraniyal kanama, kardiyak arrest sonrası gelişen hipoksik-iskemik ensefalopati ve travmatik beyin hasarı tanılarını akla gelmelidir.⁵

KLİNİK BULGULAR

Hastalarda genellikle hafif konfüzyondan komaya kadar değişen bilinç bozukluğu mevcuttur. Bilinç bozukluğu olmaksızın fokal SE daha az yaygındır. Ataksi, göz kapağı miyoklonisi, akatizi, distoni, motor hareketlerde yavaşlama, hipotoni, disfaji, disartri, katatoni gibi motor semptom ve bulgular; non-verbal iletişimin kaybı, sosyal etkileşim azalması, göz teması kaybı, öğrenmenin azalması gibi kognitif/davranışsal sorunlar ve anksiyete, irritabilite, psikoz gibi psikiyatrik durumlar göz-

¹ Arş. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, drfurkandonbaloglu ORCID iD: 0000-0002-3252-9342

² Arş. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., childneuro@akdeniz.edu.tr, ORCID iD:0000-0003-1434-5192

³ Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., oduman@akdeniz.edu.tr, ORCID iD:0000-0002-3313-8052

durumu değişikliği olan tüm hastalarda santral sinir sistemi görüntülemesi endikedir.²¹

NKSE'un ayırıcı tanısında postiktal konfüzyon, toksik veya metabolik ensefalopatiler, psikojenik nonepileptik atak, otoimmün ensefalit, serebral enfarkt, auralı migren, geçici global amnezi, serotonin sendromu, nöroleptik malign sendrom, mitokondrial ensefalomiyopati sayılabilir.³

Komadaki hastalarda NKSE ile ilişkili olabilecek EEG paternleri; intermittan ritmik delta aktivitesi, uzamış yavaş dalga aktivitesi, uyarı ile indüklenen ritmik periyodik iktal deşarjlar (SIRPID), jeneralize periyodik ritmik deşarjlar, lateralize periyodik deşarjlar, trifazik dalgalar, burst supresyon paternleri, alfa ve teta paternleri, uyku benzeri EEG paternleri olarak sıralanabilir.²²

TEDAVİ

Uzay-zamansal yayılım gösteren herhangi bir iktal patern, komadaki hastalarda 2.5 Hz'den hızlı nonkonvulsif nöbet düşündüren epileptiform deşarjlar ve NKSE mutlaka tedavi edilmelidir.²² NKSE'un nasıl tedavi edileceğine ilişkin prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.²³ Standart tedavi algoritmalarına uygun, nispeten tek tip bir antite olan KSE'un aksine NKSE daha heterojendir ve tedavi büyük oranda alta yatan etiyolojiye dayanmaktadır. İlk yaklaşım, tıpkı tüm SE olgularında olduğu gibi, hastanın hayatolu açıklığını sağlamak, vital bulguların, solunum ve dolaşım sisteminin stabilizasyonu ve yakın takibidir.²⁴

NKSE tedavisinin çoğu vakada yakın klinik ve EEG takibi altında uygulanması tercih edilir. Benzodiazepinler ilk basamakta tercih edilen tedavilerdir. Yapılan çalışmalarda intravenöz (İv) lorazepam ile yapılan ilk tedavinin en etkin olduğunu göstermiştir. Lorazepam yavaş şekilde, İv olarak 0.1 mg/kg dozunda (maksimum doz:4mg) uygulanabilir. İv diazepam ise 0.15-0.2 mg/kg dozunda (maksimum doz:10 mg) kullanılabilir.^{25,26}

İkinci basamak antikonvülsan tedavi konusunda klinik çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. KSE için kullanılan levetirasetam, fenitoin, valproik asit gibi antiepileptik ilaçlardan herhangi biri NKSE için de kullanılabilir. Valproik asit (40 mg/kg/doz, maksimum doz:3000 mg) fenitoin (20 mg/kg/doz, maksimum doz:1000 mg) ve levetirasetam (60 mg/kg/doz, maksimum doz:4500 mg) ikinci basamak tedavi için kullanılacak antiepileptiklerdir.²⁷

Alta yatan etiyojinin belirlenmesi ve tedavi edilmesi hastanın yönetiminde en önemli bileşenlerdendir. Olası ilaç ve madde kullanımı açısından potansiyel etken maddeleri belirlemek önemlidir. Destekleyici tedavi stratejilerinin (örn. vazojenik ödem için glukokortikoidler, herpes simpleks virüs ensefaliti için asiklovir) veya cerrahi müdahalelerin (örn. beyin apselerin boşaltılması, beyin tümörünün rezeksiyonu) kullanımı NKSE tedavisinde çok önemlidir.⁴

PROGNOZ

Morbidite ve mortalite hakkında farklı veriler vardır ve bunun temel nedeni NKSE'ta oldukça farklı iki hasta grubunun bulunmasıdır. Epilepsi öyküsü olan ayaktan başvuran hastalar nispeten daha iyi; akut hastalık, stupor veya komadaki hastalar ise daha kötü bir prognoza sahiptir. Takip muayenelerinde nöronal hasar veya sekel kanıtı olmayan tipik, atipik ve miyoklonik absans status epileptikus için prognoz genellikle mükemmeldir.²⁸ Kötü prognoz için risk faktörleri arasında akut beyin hasarı, mental durumun ileri derecede bozulduğu durumlar ve uzun süreli nöbet öyküsü yer almaktadır.²⁹

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Hirsch LJ, Fong MWK, Leiting M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(1):1-29.

3. Kinney MO, Craig JJ, Kaplan PW. Non-convulsive status epilepticus: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2018;18(4):291-305.
4. Sutter R, Rüegg S, Kaplan PW. Epidemiology, diagnosis, and management of nonconvulsive status epilepticus: opening Pandora's box. *Neurology: Clinical Practice*. 2012;2(4):275-286.
5. Vespa PM, Miller C, McArthur D, et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *CritCare Med*. 2007;35:2830-2836.
6. Walker M, Cross H, Smith S, et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports. *Epileptic Disord*. 2005;7:253-96.
7. Foreman B, Hirsch LJ. Epilepsy emergencies: diagnosis and management. *Neurol Clin*. 2012;30:11.
8. Kennedy JD, Gerard EE. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12:419.
9. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004;62:1743.
10. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Topjian AA, et al. Nonconvulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology*. 2011;76:1071.
11. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3.
12. Dubé CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends in Neurosciences*. 2007;30(10):490-6.
13. Payne ET, Zhao XY, Frndova H, et al. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain*. 2014; 137:1429.
14. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2016;15:1054.
15. Tay SK, Hirsch LJ, Leary L, et al. Nonconvulsive status epilepticus in children: clinical and EEG characteristics. *Epilepsia*. 2006; 47:1504.
16. Cavusoglu D, Olgac Dundar N, Kamit F, et al. Evaluation of Nonconvulsive Status Epilepticus and Nonconvulsive Seizures in a Pediatric Intensive Care Unit. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023 Sep 23;62(8):879-84.
17. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 6:28.
18. Jirsch J, Hirsch LJ. Nonconvulsive seizures: developing a rational approach to the diagnosis and management in the critically ill population. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118:1660.
19. Leitinger M, Beniczky S, Rohracher A, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus--approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158.
20. Foreman B, Hirsch LJ. Epilepsy emergencies: diagnosis and management. *Neurol Clin*. 2012;30:11.
21. Saengpatrachai M, Sharma R, Hunjan A, et al. Nonconvulsive seizures in the pediatric intensive care unit: etiology, EEG, and brain imaging findings. *Epilepsia*. 2006;47:1510.
22. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus?. *Epilepsy & Behavior*. 2015 Aug;49:203-22.
23. Jordan KG, Hirsch LJ. In nonconvulsive status epilepticus (NCSE), treat to burst-suppression: pro and con. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 1:41.
24. Neyal A, Neyal AM. Non-konvulsif status epileptikus. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2016;9(3):95- 101.
25. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of our treatments for generalized convulsive status epilepticus: Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *NEnglJMed*. 1998;339:792-8.
26. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001; 345:631.
27. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019; 381:2103.
28. Shirasaka Y. Lack of neuronal damage in atypical absence status epilepticus. *Epilepsia*. 2002; 43:1498.
29. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2003; 61:1066.

NON-EPİLEPTİK PAROKSİSMAL OLAYLAR

Fatma HANCI¹

Mehmet CANPOLAT²

GİRİŞ

Tekrarlayan motor hareketleri, davranış değişikliklerini ve somatik semptomları içeren paroksizmal epileptik olmayan olaylar (PNEO), yenidoğan döneminden ergenliğe kadar farklı yaşlarda ortaya çıkabilirler. Bu olaylar çocukluk ve ergenlik döneminde bayılma, bilinç kaybı, baş ağrısı, kusma, baş dönmesi, karın ağrısı, düzensiz solunum, uyku bozuklukları, duyuşsal ve psikiyatrik semptomları içerebilir.^{1,2}

Non-epileptik paroksizmal olaylar çocukluk döneminde sık görülür ve epilepsi ile ayırt edilmesi önem arzeder. Çocukluk döneminde yaş gruplarına göre farklı nonpileptik paroksizmal olaylar görülmektedir (Tablo 1).³

A) YENİDOĞANDA NONEPILEPTİK OLAYLAR

Apne, yenidoğan döneminde özellikle prematürelere santral sinir sistemi immatürasyonundan kaynaklanan apne ile apneik nöbetlerin ayırt edilmesi önemli ve gereklidir. Prematüre apnesinin anemi, konjenital kalp hastalıkları gibi çok çeşitli nedenleri olabilmekle birlikte apneye hıçkırık

eşlik ediyorsa nonketotik hiperglisinemiye bağlı epileptik nöbet düşünülebilir.⁴

Jitteriness, genellikle pasif fleksiyonla durdurulabilen, sabit bir eksen etrafında eşit genlikte istemsiz, ritmik titremeler olarak tanımlanan bir hareket bozukluğudur. Jitteriness sıklıkla yenidoğan döneminde görülür ve genellikle hipoksik-iskemik ensefalopati, hipokalsemi, hipoglisemi veya ilaç kesilmesi gibi nöronal hiperirritabiliteye neden olan durumlarda ortaya çıkabilir.⁵ Ancak çalışmalarda sağlıklı, zamanında doğan yenidoğanların %44'ünde jitteriness gözlemlendiği rapor edilmiştir.⁵ Yenidoğan döneminden sonraki süt çocuğu döneminde de jitteriness görülebilir ancak bu dönemde jitteriness görülen infantların nöbet bozukluğu açısından araştırılması önerilmektedir.^{3,5}

Hipereksplesiya: "Startle" terimi, işitsel, dokunsal ve görsel uyaranlar gibi ani ve yoğun bir uyarana karşı vücudun ani, istemsiz, sarsıntılı harekete verdiği tepkiyi ifade eder.⁶ Normal irkilme(startle) refleksi, en çok yüzde ve vücudun üst yarısında belirgin olan, altı haftalıktan itibaren tüm sağlıklı bireylerde beklenmeyen bir uyarana karşı koruyucu bir reaksiyon olarak kabul edilen, ömür boyu süren, iki taraflı senkronize

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., fatmah.arslan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1019-9207

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., drmehmetcanpolat@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2197-8433

takiben daha belirgin nöbet semptomlarının veya tipik olarak migren baş ağrısının gelişmesi ayırıcı tanıya yardımcı olabilir.⁵¹

Epilepsi ve migren yüksek oranda komorbid hastalıklardır. Ayrıca baş ağrısı olmadan aura ataklarının epileptik bir nöbetin tek iktal belirtisi olma olasılığı tanı ve ayırıcı tanı açısından zorluk oluşturabilir.⁵²

Bazı duyuşsal özellikler (parestezi veya görsel) migren belirtilerini daha fazla destekler. Ayrıca migren auralarıyla ilgili psişik fenomenler genellikle temporal lob epileptik nöbetleriyle karışabilir ancak temporal nöbetler kadar güçlü ve hızlı ortaya çıkmaz. Tipik olarak migren aura semptomları dakikalar içinde gelişirken epileptik nöbet aura semptomları saniyeler içinde ortaya çıkma eğilimindedir. Ancak auralı migren de epileptik nöbetleri tetikleyebilir. 2018 Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırmasına göre, migren aurasının tetiklediği nöbetleri, auralı migren sırasında veya sonrasında bir saat içinde meydana gelen epileptik nöbet olarak sınıflandırılmıştır. Daha önce kullanılan "migralsepsi" terimi bu şekilde revize edilmiştir. Aurasız migrende bu şekilde bir komorbidite olduğuna dair kanıt yoktur.⁵³

KAYNAKLAR

- Canpolat M, Acer H, Kumandaş S. Nonepileptik paroksizmal olaylar. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.210- 31.
- DiMario FJ. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13(4):208-21.
- Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC Jr, Nobili L, von Oertzen TJ. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disord*. 2020;22(6):716-38.
- Orivoli S, Facini C, Pisani F. Paroxysmal nonepileptic motor phenomena in newborn. *Brain Dev*. 2015;37(9):833-9.
- Parker S, Zuckerman B, Bauchner H, Frank D, Vinci R, Cabral H. Jitteriness in full-term neonates: prevalence and correlates. *Pediatrics*. 1990 Jan;85(1):17-23. PMID: 2296489.
- Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AM, Tijssen MA. Startle syndromes. *Lancet Neurol* 2006; 5(6):513-524.
- Saini A, Pandey S. Hyperekplexia and other startle syndromes. *J Neurol Sci* 2020; 416:11705
- Bhidayasiri R, Truong D (2011) Startle syndromes. *Handb Clin Neurol* 100:421-430. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52014-2.00032-X>
- Meinck H (2006) Startle and its disorders. *Neurophysiol Clin* 36(5-6):357-364. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.12.007>
- Bode A, Lynch JW (2014) The impact of human hyperekplexia mutations on glycine receptor structure and function. *Mol Brain* 7:2. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-7-2>
- Harvey RJ, Topf M, Harvey K, Rees MI (2008) The genetics of hyperekplexia: more than startle! *Trends Genet* 24(9):439-447.
- O. Zhou L, Chillag KL, Nigro MA. Hyperekplexia: a treatable neurogenetic disease. *Brain Dev* 2002; 24(7):669-674.
- Zhan FX, Wang SG, Cao L. Advances in hyperekplexia and other startle syndromes. *Neurol Sci*. 2021 Oct;42(10):4095-4107.
- Kirstein L, Silfverskiöld BP (1958) A family with emotionally precipitated drop seizures. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 33(4):471-476.
- Suhren OBG, Tuynman JA. Hyperekplexia - a hereditary startle syndrome. *J Neurol Sci* 1966; 3:577-605
- Baizabal-Carvalho J, Jankovic J. Stif-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(8):840-848.
- Afawi Z, Bassan H, Heron S, Oliver K, Straussberg R, Scheffer I, Leventer R, Korczyn A, Berkovic S. Benign neonatal sleep myoclonus: an autosomal dominant form not allelic to KCNQ2 or KCNQ3. *J Child Neurol*. 2012 Oct;27(10):1260-3.
- Maurer VO, Rizzi M, Bianchetti MG, Ramelli GP. Benign neonatal sleep myoclonus: a review of the literature. *Pediatrics*. 2010;125(4):e919-24.
- Flodine TE, Shah M, Mendez MD. Breath-Holding Spells. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- Ozcora GDK, Kumandaş S, Sagirolu A, Acer N, Doganay S, Yigit H, Canpolat M, Per H, Gumus H. Evaluating the brainstem in children with breath-holding spells. *North Clin Istanbul*. 2022;9(6):610-615
- Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Breath-Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(1):22-29.
- 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 Oct;29(10):1339-43.
- Hanci F, Türay S., Tirink Ö. F., Kabakuş N. Breath-holding Spells: Etiological Factors, Laboratory Findings, and Rates of Response to Iron Therapy. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 2021, 26.2: 165-172.
- Jain R, Omanakuttan D, Singh A, Jajoo M. Effect of iron supplementation in children with breath holding spells. *J Paediatr Child Health*. 2017 Aug;53(8):749-753.

25. Ghazavi MR, Salehi MM, Nasiri J, Yaghini O, Mansouri V, Hoseini N. The Comparison of Levetiracetam and Piracetam Effectiveness on Breath-Holding Spells in Children: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Adv Biomed Res.* 2021;10:47.
26. Abbaskhanian A, Ehteshami S, Sajjadi S, Rezai MS. Effects of piracetam on pediatric breath holding spells: a randomized double blind controlled trial. *Iran J Child Neurol.* 2012 Fall;6(4):9-15.
27. Ouvrier RA, Billson F. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood. *J Child Neurol.* 1988;3:177-180.
28. Ouvrier R, Billson F. Paroxysmal tonic upgaze of childhood: a review. *Brain Dev.* 2005;27:185-188.
29. Blumkin L, Leshinsky-Silver E, Michelson M, et al. Paroxysmal tonic upward gaze as a presentation of de-novo mutations in CACNA1A. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19:292-297.
30. Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 490-3.
31. Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: report of 10 new cases and review of the literature. *J Child Neurol* 2009; 24: 155-60.
32. Danielsson A, Anderlid BM, Stödberg T, Lagerstedt-Robinson K, Klackenberg Arrhenius E, Tedroff K. Benign paroxysmal torticollis of infancy does not lead to neurological sequelae. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Dec;60(12):1251-1255. doi: 10.1111/dmcn.13939.
33. Deonna T, Martin D. Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Arch Dis Child* 1981; 56: 956-9.
34. Gurberg J, Tomczak KK, Brodsky JR. Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Handb Clin Neurol.* 2023;198:229-240. doi: 10.1016/B978-0-12-823356-6.00004-4.
35. Riehl JA, Mink JW. Shuddering attacks. *J Pediatr Neurol* 2010;8(1):25-7.
36. Katherine M. Stereotypic Movement Disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2018 Apr;25:19-24. doi: 10.1016/j.spen.2017.12.004. Epub 2017 Dec 26.
37. Güleç A, Öztürk S, Acer H, Canpolat M, Gümüş H, Per H. The Assessment and Management of Childhood Masturbation: An Analysis of 90 Cases. *Neuropediatrics.* 2024 Jan 5. doi: 10.1055/a-2190-9604.
38. Raucci U, Borrelli O, Di Nardo G, et al. Cyclic Vomiting Syndrome in Children. *Front Neurol.* 2020 Nov 2;11:583425.
39. Bowen M, Peragallo JH, Kralik SF, Poretti A, Huisman TAGM, Soares BP. Magnetic resonance imaging findings in children with spasms nutans. *J AAPOS.* 2017 Apr;21(2):127-130. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.03.001.
40. Khan AO. Magnetic resonance imaging findings in children with spasms nutans. *J AAPOS.* 2017 Aug;21(4):345. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.06.004.
41. Moore DM, Rizzolo D. Sandifer syndrome. *JAAPA.* 2018 Apr;31(4):18-22. doi: 10.1097/01.JAA.0000531044.72598.26. PMID: 29517619.
42. Ohayan 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(4):268-76.
43. Arhan EP. Çocukluk çağında uyku bozuklukları ve epilepsi ayırıcı tanısında uyku bozukluklarının yeri. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.253-63.
44. Vendrame M, Kothare SV. Epileptic and nonepileptic paroxysmal events out of sleep in children. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(2):111-9.
45. Moodley M. Clinical approach to syncope in children. *Semin Pediatr Neurol.* 2013;20:12-177.
46. Kırık S, Canpolat M, Kumandaş S. Senkop. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.239-47.
47. Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, Como PG, Brower C, Eapen S, Andresen EM, Miller B. Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education. *Neurology.* 2001;57(8):1383-8
48. Serdaroğlu E, Arhan EP. Çocukluk yaş grubunda sık görülen hareket bozuklukları ve epilepsi ayırıcı tanısında hareket bozukluklarının yeri. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.248-52.
49. Weng WC, Huang HL, Wong LC, Jong YJ, Yin YJ, Chen HA, et al. increased risks of tic disorders in children with epilepsy: A nation-wide population-based case-control study in Taiwan. *Res Dev Disabil.* 2016;51-52:173-80.
50. Reuber M. Psychogenic nonepileptic seizures: diagnosis, aetiology, treatment and prognosis. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2005;156:47-57.
51. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15(1): 15-21.
52. Parisi P, Verrotti A, Costa P, Striano P, Zanus C, Carrozzi M, Raucci U, Villa MP, Belcastro V. Diagnostic criteria currently proposed for "ictal epileptic headache": Perspectives on strengths, weaknesses and pitfalls. *Seizure.* 2015 Sep;31:56-63. doi: 10.1016/j.seizure.2015.07.005.
53. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC Jr, Nobili L, von Oertzen TJ. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disord.* 2020 Dec 1;22(6):716-738. doi: 10.1684/epd.2020.1234.

PSİKOJENİK EPİLEPTİK OLMAYAN NÖBETLER (PNEN)

Ahmet KIRMACI¹

Esra DEMİRCİ²

Sevgi ÖZMEN³

GİRİŞ

Psikojenik epileptik olmayan nöbetler (PNEN), epilepsinin elektrofizyolojik bulguları olmaksızın paroksizmal gelişen bilinç bozukluğu, duyuşsal, otonomik, duygusal işlevlerde bozulmalar ve anormal davranış dönemlerini içeren nöbetlerdir.^{1,2} Belirtileri epileptik nöbetlere benzemektedir ancak tüm epilepsi türlerini karakterize eden beyindeki anormal elektriksel aktivite gözlenmez. Epilepsiden kesin ayrımı, nöbet dönemlerinin video ve Elektroensefalografi (EEG) kullanılarak eş zamanlı kaydedilmesi ve PNEN sırasında iktal elektriksel değişikliklerin olmadığını gösterilmesiyle yapılır.³ Epilepsi ile karışabilmesi nedeniyle, PNEN’li hastalara yanlış tanı konulabilmekte, kesin tanıya ulaşmada gecikmeler yaşanmaktadır. Süreç içerisinde PNEN’li hastalar gereksiz antiepileptik ilaçlara, acil tedavilere hatta hastaneye yatışlara ve tedavilerin neden olduğu diğer komplikasyonlara maruz kalabilmektedirler.⁴

PNEN’li hastalarda epilepsinin elektrofizyolojik bulguları olmamasına rağmen psikolojik alt yapısı mevcuttur. PNEN, DSM-5’te fonksiyonel nörolojik (konversiyon) bozukluk olarak sınıflandırılmıştır.⁵ Bu olaylar ve bunların karakterize

ettiği bozukluklar için en uygun ismin ne olduğu konusunda tartışmalar mevcuttur. PNEN terimi dissosiyatif nöbetler, konversiyon nöbetleri, epileptik olmayan atak bozukluğu, yalancı nöbetler (psödonöbet) ve histerik nöbetler ile eşanlamlı olarak kullanılmasına rağmen güncel literatürde PNEN tercih edilmektedir.⁶

PNEN EPİDEMİYOLOJİSİ

PNEN yaygınlığı belirsizdir ve tahminler genel nüfusun 100.000’inde 2-33 arasında değişmektedir.⁶ Hemen her yaş grubunda gözlenebilen PNEN en sık 15-30 yaşları arasında ortaya çıkar; çoğu vaka serisindeki hastaların dörtte üçü kadındır.⁷ Nöbet benzeri olaylarla hekime başvuran hastaların yaklaşık %20’sine bu tanı konulur.⁸ PNEN, geçici bilinç kaybıyla başvuran hastalarda en sık görülen tanılardan biridir. PNEN aynı zamanda nörologlara sunulan en yaygın fonksiyonel (organik tıbbi patoloji ile açıklanamayan) semptomdur.⁹ Multipl skleroz hastalığına yakın bir sıklıkta görülmesine rağmen hekimler tarafından yeterince bilinmemektedir.¹⁰ Dirençli epilepsilerin %10-30’unun PNEN olduğu, acil servislere kasılma nöbeti olarak getirilen hastaların %11’inin PNEN tanısı aldığı görülmüştür.¹⁰

¹ Arş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., kirmaciahmet@icloud.com, ORCID iD: 0009-0008-7641-9154

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., esrademirci@erciyes.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8424-4947

³ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., drsevgiozmen@gmail.com, ORCID iD: ORCID:0000-0002-7545-2824

PNEN’li hastalarda serotonin geri alım inhibitörü antidepressanlarla yapılan tedaviler sonrasında nöbet sıklığında azalmalar olduğu bilinmektedir.³⁶ Antidepressan ve anksiyolitiklerin beraber kullanımını da, nöbet sıklığında kısmi azalmalara neden olmuş, hastaların depresyon ve anksiyete belirtilerinde iyileşmeler görülmüştür.³⁷

Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar, PNEN’li hastalarda nöbetlerin tedavisinde fayda sağlamaz hatta yan etkiler nedeniyle morbiditeyi artırabilir.³⁰ Ancak bazı antiepileptik ilaçların duygudurum düzenleyici etkileri nedeniyle bunların kesilmesi, altta yatan duygudurum veya panik bozuklukların alevlenmesine de neden olabilir.³⁰ Sadece PNEN’i olan ve antiepileptik ilaç endikasyonu olmayan (bipolar bozukluk, migren profilaksisi, ağrı komorbiditeleri) hastalarda antiepileptik ilacın kesilmesi, multidisipliner klinik bir yaklaşımla planlanmalıdır.³⁸ PNEN’de antiepileptik ilaçların ani kesilmesinin, nöbet sıklığında azalma ve psikolojik açıdan daha fazla iyileşmele-re neden olduğu gösterilmiştir.³⁹

SONUÇ VE ÖNERİLER

PNEN tanısını koymak ve tedavisini yönetmek klinik açıdan multidisipliner yaklaşım gerektirmekte olup; pediatri hekimleri ile ruh sağlığı hizmeti veren hekimlerin ortak çalışmaları önem arz etmektedir. Aksi halde hasta ve yakınları yıpratıcı bir sürece girmekte, yüksek doz gereksiz ilaç kullanımları hastaya fayda yerine zarar vermekte, altta yatan psikiyatrik bozuklukların atlanmasıyla birlikte hastanın işlevselliği ve yaşam kalitesi bozulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Hubsch C, Baumann C, Hingray C, Gospodaru N, Vignal JP, Vespignani H, et al. Clinical classification of psychogenic non-epileptic seizures based on video-EEG analysis and automatic clustering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(9):955-60.
- 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.
- LaFrance WC, Jr, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*. 2013;54(11):2005-18.
- Saygi S. *Epilepsi*. Bora İ YE, Gürses C, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018. 567-72 p.
- Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR)*. Fifth ed. United States of America: APA; 2013.
- Benbadis SR, Allen Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2000;9(4):280-1.
- Reuber M. Psychogenic nonepileptic seizures: Answers and questions. *Epilepsy & Behavior*. 2008;12(4):622-35.
- Kotsopoulos IAW, de Krom MCTFM, Kessels FGH, Lodder J, Troost J, Twellaar M, et al. The diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures. *Epilepsy Research*. 2003;57(1):59-67.
- Stone J, Carson A, Duncan R, Roberts R, Warlow C, Hibberd C, et al. Who is referred to neurology clinics?—The diagnoses made in 3781 new patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010;112(9):747-51.
- Saygi S. Nonepileptik Psikojen Nöbetler. In: Kutluhan S YV, editor. *Epilepside Ayırıcı Tanı*. 1. ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 1-5.
- Brown RJ, Reuber M. Psychological and psychiatric aspects of psychogenic non-epileptic seizures (PNES): A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2016;45:157-82.
- Bowman ES, Markand ON. Psychodynamics and psychiatric diagnoses of pseudoseizure subjects. *The American journal of psychiatry*. 1996;153(1):57-63.
- Popkirov S, Asadi-Pooya AA, Duncan R, Gigineishvili D, Hingray C, Miguel Kanner A, et al. The aetiology of psychogenic non-epileptic seizures: risk factors and comorbidities. *Epileptic Disord*. 2019;21(6):529-47.
- Scévola L, Wolfzun C, Sarudiansky M, Pico MMA, Ponieman M, Stivala EG, et al. Psychiatric disorders, depression and quality of life in patients with psychogenic non-epileptic seizures and drug resistant epilepsy living in Argentina. *Seizure*. 2021;92:174-81.
- Fiszman A, Alves-Leon SV, Nunes RG, D’Andrea I, Figueira I. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in patients with psychogenic nonepileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2004;5(6):818-25.
- Baillés E, Pintor L, Fernandez-Egea E, Torres X, Matrai S, De Pablo J, et al. Psychiatric disorders, trauma, and MMPI profile in a Spanish sample of nonepileptic seizure patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004;26(4):310-5.
- Ziegler FJ, Imboden JB, Meyer E. Contemporary conversion reactions : a clinical study. *Am J Psychiatry*. 1960;116:901-10.
- Sharpe D, Faye C. Non-epileptic seizures and child sexual abuse: a critical review of the literature. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(8):1020-40.
- Kaplan MJ, Dwivedi AK, Privitera MD, Isaacs K, Hughes C, Bowman M. Comparisons of childhood trauma, alexithymia, and defensive styles in patients with psy-

- chogenic non-epileptic seizures vs. epilepsy: Implications for the etiology of conversion disorder. *Journal of Psychosomatic Research*. 2013;75(2):142-6.
20. Ozcetin A, Belli H, Ertem U, Bahcebasi T, Ataoglu A, Canan F. Childhood trauma and dissociation in women with pseudoseizure-type conversion disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2009;63(6):462-8.
 21. Yi YY, Kim HD, Lee JS, Cheon KA, Kang HC. Psychological problems and clinical outcomes of children with psychogenic non-epileptic seizures. *Yonsei Med J*. 2014;55(6):1556-61.
 22. Lopez MR, LaFrance WC. Treatment of Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2022;22(8):467-74.
 23. Goldstein LH, Mellers JD. Ictal symptoms of anxiety, avoidance behaviour, and dissociation in patients with dissociative seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(5):616-21.
 24. Schwabe M, Howell SJ, Reuber M. Differential diagnosis of seizure disorders: a conversation analytic approach. *Soc Sci Med*. 2007;65(4):712-24.
 25. Chen DK, Sharma E, LaFrance WC, Jr. Psychogenic Non-Epileptic Seizures. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(9):71.
 26. Kanemoto K, LaFrance WC, Jr, Duncan R, Gigineishvili D, Park SP, Tadokoro Y, et al. PNES around the world: Where we are now and how we can close the diagnosis and treatment gaps-an ILAE PNES Task Force report. *Epilepsia Open*. 2017;2(3):307-16.
 27. Gogia B, Rai PK, Matthys SA, Mong ER, Rodriguez R, Yassin A, et al. Use of noninvasive induction techniques in the diagnosis of PNES. *Epilepsy Behav*. 2019;99:106491.
 28. Amin U, Benbadis SR. The Role of EEG in the Erroneous Diagnosis of Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2019;36(4):294-7.
 29. Saygi S, Katz A, Marks DA, Spencer SS. Frontal lobe partial seizures and psychogenic seizures: comparison of clinical and ictal characteristics. *Neurology*. 1992;42(7):1274-7.
 30. Lopez MR, LaFrance WC. Treatment of Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22(8):467-74.
 31. LaFrance WC, Jr, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 1:53-67.
 32. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hesdorffer DC, Mula M, Trimble M, et al. Depression and epilepsy, pain and psychogenic non-epileptic seizures: clinical and therapeutic perspectives. *Epilepsy Behav*. 2012;24(2):169-81.
 33. Tolchin B, Baslet G, Suzuki J, Martino S, Blumenfeld H, Hirsch LJ, et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing for psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2019;60(5):986-95.
 34. Goldstein LH, Chalder T, Chigwedere C, Khondoker MR, Moriarty J, Toone BK, et al. Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures: a pilot RCT. *Neurology*. 2010;74(24):1986-94.
 35. LaFrance WC, Baird GL, Barry JJ, Blum AS, Webb AF, Keitner GI, et al. Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2014;71(9):997-1005.
 36. LaFrance WC, Jr, Keitner GI, Papandonatos GD, Blum AS, Machan JT, Ryan CE, et al. Pilot pharmacologic randomized controlled trial for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2010;75(13):1166-73.
 37. LaFrance WC, Jr, Barry JJ. Update on treatments of psychological nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2005;7(3):364-74.
 38. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(11):2133-8.
 39. Oto M, Espie CA, Duncan R. An exploratory randomized controlled trial of immediate versus delayed withdrawal of antiepileptic drugs in patients with psychogenic nonepileptic attacks (PNEAs). *Epilepsia*. 2010;51(10):1994-9.

EPİLEPSİ AYIRICI TANISINDA MUNCHAUSEN BY PROXY SENDROMU (BİR BAŞKASINA YÜKLENEN YAPAY BOZUKLUK)

Melih Uğur KARAARSLAN¹
Ayla UZUN ÇİÇEK²

GİRİŞ

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize, kronik ve sık görülen nörolojik bir hastalıktır ve uygun ve yeterli tedavi edilmediğinde çocuğu bilişsel, duygusal ve davranışsal olarak olumsuz etkileyebilmektedir.^{1,2} Bu bakımdan tanı ve sonraki tedavi sürecinde en önemli noktalardan birisi de ayırıcı tanının yapılmasıdır. Yanlış tanı; hastanın yanlış ve gereksiz ilaç kullanmasına, vakit kaybına ve tedavi için gereksiz ekonomik harcamalara neden olmaktadır. Epilepsinin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken durumlardan birisi de paroksizmal non-epileptik olaylardır ve bilinç değişikliği, tekrarlayan motor hareketler, otonomik değişiklikler ve davranış değişiklikleri nedeniyle sıklıkla epilepsi ile karışırlar. Çocuklarda epileptik nöbetleri taklit eden çok sayıda paroksizmal non-epileptik olay vardır ve bunlardan birisi de Munchausen by Proxy Sendromudur.³

1977 yılında Sir Roy Meadow tarafından tanımlanan Munchausen by Proxy Sendromu çocuğa bakım vermekle yükümlü kişilerce (anne, baba, bakıcı vb.) çocukta hastalık hikayesinin veya belirtilerinin oluşturulduğu, nedeni bulunamayan, ısrarlı, tekrarlayan ve çocuğun klinik

bulgularıyla uyumlu olmayan belirtilerin olduğu özel bir çocuk istismarı türüdür.^{4,5} Semptomlar kanama, nöbet, havale, apne, diare, kusma, ateş, döküntü gibi çok çeşitli şekillerde görülebilir.⁴⁻⁶ Nörolojik belirtilerin de sıklıkla görüldüğü Munchausen by Proxy Sendromunda, epilepsi ayırıcı tanısının yapılması en başta çocuğun istismarının devam etmesini engellemesinin yanı sıra aynı zamanda yapay semptomlar yüklenen çocuğun gereksiz ilaç kullanmasını, tedavi ekibinin zaman kaybını ve sağlık sistemine gereksiz maliyeti önlemektedir.³⁻⁶ Bu yazıda çocukluk çağı epilepsisi ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir istismar türü olan Munchausen by Proxy Sendromu ele alınacaktır.

TANIM VE TARİHÇE

Dr. Richard Alan Asher tarafından 1951 yılında Munchausen sendromu; bir grup insanın, kendilerinde kasıtlı olarak bir hastalığın belirti ve semptomlarını taklit etme ve tıbbi bakım arama eğilimleri için tanımlanmıştır. Hastalık adını Baron von Munchausen olarak da bilinen Carl von Munchausen'den almıştır. Baron von Munchausen 18. yüzyılda yaşamış, deneyimlerini, macera-

¹ Arş. Gör., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., melihugurkaraarslan@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-8010-0109

² Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., dr.f.ayla@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2274-3457

Literatürde Munchausen by Proxy sendromunun yüksek oranda tekrarlama riskinin (%37) olduğu belirtilmektedir ve bu tedavi başarısızlığının da yüksek olmasına neden olabilmektedir.^{22, 24} Genel görüş bakım verenlerin tedavisinin oldukça zor olduğudur ve tedaviye yanıt alınmazsa veya yeterli ve beklenen ilerleme sağlanamaz ise genel görüş bu mağdurların, ebeveynlerine geri verilmemeleri gerektiği yönündedir. Mağdur, ebeveynlerle beraber yaşamaya başlasa dahi istismarın büyük oranda tekrarlama olasılığı nedeniyle sık kontrol ve yakın takip önerilmektedir.^{11, 14, 19, 24}

Sonuç olarak, Munchausen by Proxy sendromu yüksek tekrarlama riskine sahip, ciddi sonuçları olan ağır bir çocuk istismar türüdür. Bu sendromun tanısını destekleyen veya dışlayan herhangi bir tanısal test veya psikolojik profil henüz tanımlanmamıştır. Aksine, bazı semptomlar ve bulgular sadece şüpheyi artırabilir. Doğru tanı, her bir duruma özgü şüpheli bir yaklaşım ve özelleştirilmiş tanısal süreçlerle elde edilebilir. Olguların değerlendirilmesi için multidisipliner bir ekip gereklidir. Bu ekip çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, çocuk ruh sağlığı uzmanı, adli tıp uzmanı, sosyal hizmet uzmanı, hemşire ve gerektiğinde ilgili çocuk yan dal uzmanını içermelidir. Tanı konulması için gerekli deliller toplanırken, öncelik her zaman çocuğun güvenliğine verilmeli ve çocuğun hayatı daha fazla riske atılmamalıdır. Nadir, olağandışı bir hastalıkla, hastalık belirtileriyle başvuran, yapılan tanısal testler sonuçsuz kalan veya standart tedavilere yanıt vermeyen her hasta için Munchausen by Proxy sendromu şüphesi göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Ekici A. Epilepsinin patofizyolojisi. Kumandaş S, Canpolat M (ed.), Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p. 8-14.
- Eldeş Hacifazlıoğlu N, Yılmaz Y. Epilepsili Çocuklarda Mortalite, Eşlik Edebilen Tıbbi Durumlar ve Yaşam Kalitesi. Kumandaş S, Canpolat M (ed.), Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.264-270
- Canpolat M, Acer H, Kumandaş S. Nonepileptikparoksizmal olaylar. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.210- 231.
- Olry R, Haines DE. Historical and literary roots of Münchhausen syndromes: as intriguing as the syndromes themselves. *Progress in Brain Research*. 2013;206: 123-141. doi: 10.1016/B978-0-444-63364-4.00024-7.
- Meadow R. ABC of child abuse. Munchausen syndrome by proxy. *British Medical Journal*. 1989;299(6693): 248-250. doi: 10.1136/bmj.299.6693.248.
- Rosenberg DA. Web of deceit: a literature review of Munchausen syndrome by proxy. *Child Abuse and Neglect*. 1987;11(4): 547-563. doi: 10.1016/0145-2134(87)90081-0.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Fehnel CR, Brewer EJ. Munchausen's syndrome with 20-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(3): 547. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.547-a.
- Krahn LE, Li H, O'Connor MK. Patients who strive to be ill: factitious disorder with physical symptoms. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(6):1163-8. doi: 10.1176/appi.ajp.160.6.1163.
- Jaghab K, Skodnek KB, Padder TA. Munchausen's Syndrome and Other Factitious Disorders in Children: Case Series and Literature Review. *Psychiatry (Edgmont)*. 2006;3(3): 46-55.
- Flaherty EG, Macmillan HL; Committee On Child Abuse And Neglect. Caregiver-fabricated illness in a child: a manifestation of child maltreatment. *Pediatrics*. 2013;132(3): 590-597. doi: 10.1542/peds.2013-2045.
- McClure RJ, Davis PM, Meadow SR, et al. Epidemiology of Munchausen syndrome by proxy, non-accidental poisoning, and non-accidental suffocation. *Archives of Disease in Childhood* . 1996;75(1): 57-61. doi: 10.1136/adc.75.1.57.
- Tamay Z, Akcay A, Kilic G, et al. Corrosive poisoning mimicking cicatricial pemphigoid: Munchausen by proxy. *Child: Care, Health and Development*. 2007;33(4): 496-499. doi: 10.1111/j.1365-2214.2007.00731.x.
- Roesler TA, Jenny C. *Medical Child Abuse: Beyond Munchausen Syndrome by Proxy*, 1st ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village; 2009.
- Bools C. *Fabricated or Induced Illness in a Child by a Carer: A Reader*, 1st ed, Radcliffe, New York 2007.
- Bass C, Glaser D. Early recognition and management of fabricated or induced illness in children. *Lancet*. 2014;383(9926): 1412-1421. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62183-2.
- Bass C, Jones D. Psychopathology of perpetrators of fabricated or induced illness in children: case series. *The British Journal of Psychiatry* . 2011;199(2): 113-118. doi: 10.1192/bjp.bp.109.074088.
- Yates G, Bass C. The perpetrators of medical child abuse (Munchausen Syndrome by Proxy) - A systematic review of 796 cases. *Child Abuse and Neglect*. 2017;72: 45-53. doi: 10.1016/j.chiabu.2017.07.008.

19. Abeln B, Love R. An Overview of Munchausen Syndrome and Munchausen Syndrome by Proxy. *Nursing Clinics of North America*. 2018;53(3): 375-384. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.005.
20. Vaught W. Parents, lies, and videotape: covert video surveillance in pediatric care. *Journal of Clinical Ethics*. 2004;15(2): 161-172.
21. Hall DE, Eubanks L, Meyyazhagan LS, et al. Evaluation of covert video surveillance in the diagnosis of munchausen syndrome by proxy: lessons from 41 cases. *Pediatrics*. 2000;105(6): 1305-1312. doi: 10.1542/peds.105.6.1305.
22. İnce T, Yurdakök K. Munchausen Syndrome by Proxy; A Serious Child Abuse Form. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2014; 8(3): 165-170.
23. Sharif I. Munchausen syndrome by proxy. *Pediatrics in Review*. 2004;25(6): 215-216. doi: 10.1542/pir.25-6-215.
24. Bools CN, Neale BA, Meadow SR. Follow up of victims of fabricated illness (Munchausen syndrome by proxy). *Archives of Disease in Childhood*. 1993;69(6): 625-630. doi: 10.1136/adc.69.6.625.

SENKOP VE AYIRICI TANISI

Ali BAYKAN¹
Erhan SÖNMEZ²

TANIM

Senkop, serebral kan akımındaki ani ve geçici azalmaya bağlı olarak akut bilinç ve postur kaybı olarak tanımlanır. Presenkop ise bilinç kaybının olmadığı, bayılma hissi ile beraber geçici tonus kaybıdır.^{1,2}

PREVELANS

Senkop pediatrik yaş grubunda sık görülen bir durumdur. En sık ergenlik yaş grubunda görülür ve görülme sıklığı 15 ila 19 yaş arasında pik yapar.³ Prevelansı net olarak bilinmemekle beraber 8-18 yaş arasındaki çocuk ve adolesan %15'i hayatlarında en az 1 kere senkop geçirdikleri düşünülmektedir.⁴ Ayrıca ana şikâyet olarak acil servis başvurularının %1'ini oluşturmaktadır.⁵ Tahmini yaşam boyu senkop riski %30 olarak tespit edilmiştir.⁶ Senkop 6 yaşından önce beklenen bir durum değildir ve bu yaş grubunda daha çok konvülsiyon, nefes tutma ve kardiyak aritmiler düşünülmelidir.

ETİYOLOJİ

Senkop, kardiyak sebeplerin ön planda olduğu yetişkinlerden farklı olarak pediatrik yaş grubun-

da sıklıkla benign bir durumdur. Atakların büyük çoğunluğu iyi huyludur ve vazovagal senkop veya basit bayılma olarak bilinir. Nadiren aritmi, yapısal kalp hastalığı veya kalp dışı hastalıklar gibi ciddi bir durumun ilk bulgusu olabilir.⁷ Her ne kadar benign olsa da vazovagal senkop bile, eğer tekrarlıyorsa, okul ve/veya sporu engelleyerek yaşam tarzı üzerinde büyük bir etkiye neden olabilir. Bu nedenle doğru teşhis ve danışmanlık önemlidir.

Senkopun ayırıcı tanısı oldukça geniştir. Non-kardiyak (genellikle otonomik disfonksiyon), kardiyak, nöropsikiyatrik ve metabolik bozukluklardan kaynaklanabilir. Tablo 1'de senkopun olası nedenleri listelenmiştir.⁸

A. OTONOMİK SEBEPLER

1. Vazovagal Senkop

Nörokardiyojenik senkop olarak da bilinen vazovagal senkop çocuklarda sık görülen benign bir durumdur. Pediatrik yaş grubunda görülme sıklığı %15 ile %25 arasında değişmektedir. Olguların büyük çoğunluğunu adolesan kızlar oluşturur.⁹

¹ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastanesi AD., Çocuk Kardiyoloji BD., alibaykan@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6760-3936

² Arş. Gör. Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastanesi AD., Çocuk Kardiyoloji BD., Yan Dal, dr.erhansonmez@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4607-2718

ile çoğunlukla tedavi edilebilmektedir. Bundan dolayı bu hasta grubunda genellikle uzun dönem medikal profilaksi gerekmez.

Intravasküler volümü koruma en önemli tedavi yaklaşımıdır. Prodromal semptomlar başladığında oturması veya uzanması konusunda hasta eğitilmelidir. Açlık, uykusuzluk gibi tetikleyici faktörlerden uzak durmaları konusunda uyarılmalıdır. Böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, hipertansiyon gibi hastalıklar yoksa günlük tuz tüketimi 10-12 gram/gün'e çıkılabilir. Su alımı 2-3 L/gün olacak şekilde arttırılmalıdır ve egzersiz veya sıcak havalarda bu miktarı arttırmaları konusunda bilgilendirilmeli. Ayrıca diüretik etkisi nedeni ile kafein alımı kısıtlanmalıdır. Prodromal semptomlar sırasında bacakları çaprazlama, kalçaları sıkma gibi karşı-basınç manevraları öğretilmelidir. Özellikle alt ekstremitelerde kaslarını güçlendirici fiziksel aktiviteler özendirilmelidir.¹⁵ Ayrıca ortostatik hipotansiyonda elastik çorap kullanımı faydalı olabilir.^{55,56} Hastalara ayağa kalkarken yavaş yavaş dik pozisyona gelmesi önerilmeli.

Yaşam şekli değişikliği ve uygun hidrasyona rağmen tekrarlayan vazovagal senkopları olan dirençli hastalarda medikal tedaviler düşünülebilir. Medikal tedavide beta-blokerler, fludrokortizon ve midodrine sıklıkla kullanılan ilaçlardır.

Fludrokortizon bir mineralokortikoid olup distal tübüllerde Na reabsorpsiyonunu arttırarak intravasküler volümü arttırır. Düşük dozda (0,1 mg) başlanarak cevaba göre doz titre edilir ya da diğer medikal tedavi seçenekleri tedaviye eklenir. Yapılan çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁷

Beta-blokerler özellikle adolesan ve genç erişkinlerde sıklıkla kullanılır. Ortostatik intölerans ta bozulmuş feedback döngüsünü modifiye eder. Atenolol ve metoprolol bu alanda sıklıkla kullanılan ilaçlardandır.⁵⁸

Alfa-agonistler kalbi hızlandırıcı ve periferik vasküler tonusu arttırıcı etkilerinden dolayı kullanılabilir. Özellikler vazovagal senkoptaki refleks bradikardiyi önleyebilirler. Psödoefedrin, ve midodrine bu grupta kullanılan ilaçlar-

dandır.⁵⁹ Ayrıca serotonin (sertralin), refrakter senkopta kullanımı tanımlanmış medikal tedavi türlerindedir.⁶⁰

KAYNAKLAR

- Lewis DA, Dhala A. Syncope in the pediatric patient. The cardiologist's perspective. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46(2):205-219.
- Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, Wollan PC. Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(5):1039-1045.
- Friedman KG, Alexander ME. Chest pain and syncope in children: A practical approach to the diagnosis of cardiac disease. *J Pediatr.* 2013;163:896-901.
- Scott WA. Evaluating the child with syncope. *Pediatr Ann.* 1991;20(7):350-359.
- Pratt JL, Fleisher GR. Syncope in children and adolescents. *Pediatr Emerg Care.* 1989;5(2):80-82.
- Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med* 2000;343:1856.
- Gillette PC, Garson A Jr. Sudden cardiac death in the pediatric population. *Circulation* 1992;85:164.
- Park, M. D., & Salamat, M. (2021). *Park's pediatric cardiology for practitioners*. 7th ed. Elsevier.
- Moodley M. Clinical approach to syncope in children. *Semin Pediatr Neurol.* 2013;20(1):12-17
- Anderson JB, Willis M, Lancaster H, Leonard K, Thomas C. The Evaluation and Management of Pediatric Syncope. *Pediatr Neurol.* 2016; 55:6-13
- Bayram AK, Pamukcu O, Per H. Current approaches to the clinical assessment of syncope in pediatric population. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(3):427-436.
- Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope *Circulation* 2000; 102:2898-2906.
- Huff JS, Decker WW, Quinn JV et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. *Ann Emerg Med* 2007; 49:431- 44.
- Lewis AL, Zlotocha J, Henke L. Specificity of headup tilt testing in adolescents: Effects of various degrees of tilt challenge in normal control subjects. *J Am CollCardiol* 1997; 30:1057-60.
- Arnold AC, Ng J, Lei L, Raj SR. Autonomic Dysfunction in Cardiology: Pathophysiology, Investigation, and Management. *Can J Cardiol.* 2017;33(12):1524-1534.
- Stewart MJ. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic Table 3. Blood Pressure, Pulse, Urine-specific Gravity and Orthostatic Hypotension in Children With and Without Fever Variable (Mean 6 SD) Fever No Fever p-Value Test Used Temperature in ED (C) 38.5 6 0.8 36.7 6 0.3
- The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996;46:1470.

18. Stewart MJ. Transient orthostatic hypotension is common in adolescents. *J Pediatr* 2002;140:418–23.
19. Stewart MJ. Orthostatic intolerance in pediatrics. *J Pediatr* 2002; 140:404–11.
20. Grubb BP, Kanjwal Y, Kosinski DJ. The postural tachycardia syndrome: a concise guide to diagnosis and management. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(1):108-112. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.00318.x
21. Raj SR. The Postural Tachycardia Syndrome (POTS): pathophysiology, diagnosis & management. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2006;6(2):84-99. Published 2006 Apr 1.
22. Sezer S, Onan S H, Baykan A, et al. A Rare Cause of Syncope in Children: Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome - Case Report. *Journal of Child.* 2010;10(2):98-99.
23. Thomson HL, Atherton JJ, Khafagi FA, Frenneaux MP. Failure of reflex venoconstriction during exercise in patients with vasovagal syncope. *Circulation.* 1996;93(5):953-959. doi:10.1161/01.cir.93.5.953
24. Katz RM. Cough syncope in children with asthma. *J Pediatr* 1970;77:48–51.
25. Kerr A, Derbes VJ. The syndrome of cough syncope. *Ann Intern Med* 1953;39:1240–53
26. McCann WS, Bruce RA, Lovejoy Jr FW, et al. Tussive syncope: observation on the disease formerly called laryngeal epilepsy with report of two cases. *Arch Intern Med* 1949;84:845–56.
27. Chakravarty A. Why women do not get micturition syncope? A hypothesis. *Medical Hypotheses* 2003; 61:463-464.
28. Friedman KG, Alexander ME. Chest pain and syncope in children: a practical approach to the diagnosis of cardiac disease. *J Pediatr.* 2013; 163:896-901.
29. Massin, Martial M et al. "Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department." *The Journal of pediatrics* vol. 145,2 (2004): 223-8.
30. Baykan, A., Vural, Ç. (2022) Uzun QT sendromu ve epilepsi. In: Kumandaş, S., Canpolat, M. (eds) *Temel pediatrik nöroloji tanı ve tedavi*. 3. Basım. Akademisyen kitapevi. Ankara. <https://doi.10.37609/akya.2032>
31. Eliasson HJ, Nygren I, Rydberg A, Sjöborg A, Alpman M. National guidelines for management of LQTS. *Kongenitalt långt QT syndrom LQTS Vårdprogram barn och ungdomar* (Swedish): Swedish Pediatric Cardiology Society; 2016.
32. Sidhu S, Marine JE. Evaluating and managing bradycardia. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(5):265-272.
33. Vilcant V, Hai O. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 23, 2022.
34. Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. In: Allen H, et al., eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2008:1322-1354.
35. Shahjehan RD, Bhutta BS. Coronary Artery Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 9, 2023.
36. Candelino M, Tagi VM, Chiarelli F. Cardiovascular risk in children: a burden for future generations. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):57. Published 2022 Apr 11.
37. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol.* 2013;9(6):817-848.
38. Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. *Heart.* 2003;89:353-358.
39. Andrighetto AG, John AB, Barbisan JN, Taborda JG. Medically unexplained syncope and its relationship to psychiatric disorders. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72:751-760.
40. 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.
41. Engel Jr J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia.* 2006;47:1558-1568.
42. Alcocer F, David M, Goodman R, Jain SK, David S. A forgotten vascular disease with important clinical implications. Subclavian steal syndrome. *Am J Case Rep.* 2013;14:58-62.
43. Zaidi HA, Albuquerque FC, Chowdhry SA, Zabramski JM, Ducruet AF, Spetzler RF. Diagnosis and management of bow hunter's syndrome: 15-year experience at barrow neurological institute. *World Neurosurg.* 2014;82:733-738.
44. Busse H, Harrop T, Gunnell D, Kipping R. Prevalence and associated harm of engagement in self-asphyxial behaviours ('choking game') in young people: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2015;100: 1106-1114.
45. Goldberg EM, Schwartz ES, Younkin D, Myers SR. Atypical syncope in a child due to a colloid cyst of the third ventricle. *Pediatr Neurol.* 2011;45:331-334.
46. Rosenstengel C, Baldauf J, Muller JU, Schroeder HW. Sudden intraaqueductal dislocation of a third ventricle ependymoma causing acute decompensation of hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr.* 2011; 8:154-157.
47. Pollack IF, Schor NF, Martinez AJ, Towbin R. Bobble-head doll syndrome and drop attacks in a child with a cystic choroid plexus papilloma of the third ventricle. Case report. *J Neurosurg.* 1995;83: 729-732.
48. SGrubb BP, Olshansky B. Syncope: mechanisms and management. 2nd ed. Malden, Mass: Blackwell Futura; 2005:368. xiii.
49. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV, Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:943. xxxvii.
50. Jaghab K, Skodnek KB, Padder TA. Munchausen's syndrome and other factitious disorders in children: case series and literature review. *Psychiatry (Edgmtont).* 2006;3:46-55.
51. David JE, Yale SH, Vidaillet HJ. Hyperventilation-induced syncope: no need to panic. *Clin Med Res.* 2003;1:137-139.

52. Brigo F, Storti M, Lochner P, et al. Tongue biting in epileptic seizures and psychogenic events: an evidence-based perspective. *Epilepsy Behav.* 2012;25:251-255.
53. Rodday AM, Triedman JK, Alexander ME, et al. Electrocardiogram screening for disorders that cause sudden cardiac death in asymptomatic children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;129:e999-e1010.
54. Steinberg LA, Knilans TK. Costs and utility of tests in the evaluation of the pediatric patients with syncope. *Prog Pediatr Cardiol.* 2001; 13:139-149.
55. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, et al. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation.* 2002;106:2806-2811.
56. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart.* 1996;75:134-140.
57. Yi S, Kong YH, Kim SJ. Fludrocortisone in Pediatric Vasovagal Syncope: A Retrospective, Single-Center Observational Study. *J Clin Neurol.* 2021;17(1):46-51.
58. Sheldon RS, Morillo CA, Klingeneben T, Krahn AD, Sheldon A, Rose MS. Age-dependent effect of β -blockers in preventing vasovagal syncope. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(5):920-926.
59. Sheldon R, Faris P, Tang A, et al. Midodrine for the Prevention of Vasovagal Syncope : A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 2021;174(10):1349-1356.
60. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Kip K, Brewster P. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(2):490-494.

EPİLEPSİDE YAŞAM KALİTESİ KOMORBİTE VE MORTALİTE

Sevgi ÇIRAKLI¹

GİRİŞ

Epilepsi, çocuklarda yaklaşık 0,5-%1 oranında gözlenen bir rahatsızlıktır. Düzenli takibi gerekir. Nöbet sıklığına göre tedavide genellikle düzenli bir veya birkaç anti-epileptik ilaç kullanımı gerekebilir. Medikal tedavi dışında, ketojenik diyet tedavisi, epilepsi cerrahisi ve nörostimulasyon gibi tedavi seçenekleri mevcuttur.¹

Kronik bir hastalık olan epilepsi takibi sırasında morbiditeler eşlik edebilir. Bu hasta grubunda en başta psikiyatrik semptomlar (depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete, psikotik bozukluk, kişilik bozuklukları, psikojenik non-epileptik ataklar, kognitif bozukluklar, dikkat dağınıklığı), endokrin- metabolizma ile ilgili problemler, kardiyak rahatsızlıklar, travma ile ilişkili durumlar gözlenebilir.^{2,3}

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve yapıtları duygu durum değişiklikleri direkt olarak hayat kalitesine etki etmektedirler.

Depresyon epilepsi ile ilişkilendirilmiş bir morbiditedir. Fenobarbital, tiagabin, vigabatrin, primidon ve benzodiazepinlerin depresyonu aerve edici etkisi bulunmaktadır.^{4,5}

Felbamat, levetirasetam, topiramamat ve zonisamid direk olarak depresyon yan etkisine yol açacak olan ilaçlardır.^{4,5}

Valproat, lamotrijin, karbamezapin ise duygu durum düzenleyici etkilerinden dolayı depresyonla en az ilişkilendirilen ilaçlardır.^{4,5}

Eski jenerasyon antiepileptiklerden olan fenobarbitalin kognitif fonksiyon bozukluğu yaptığı bilinmektedir.^{4,5}

Yeni jenerasyon antiepileptiklerin, levetirasetam, gabapentin, topiramamat ve perampanelin davranışsal yan etkileri olduğu gözlenmiştir. Bu ilaçların irritable ve agresyonda % 10-16 oranında artışa neden olduğu gözlenmiştir.^{6,7,8}

Bine yakın çocukluk çağı epilepsi hastasında yapılan çalışmada, antiepileptik kullanımına bağlı ortaya çıkan davranış problemi ve psikiyatrik problemlerde en başta levetirasetam bulunmaktadır. İkinci olarak bunu zonisamid izler. Etosüksimid, öncelikli olarak absans epilepsi tedavisinde kullanılmakta olup, en az davranışsal yan etkiler yol açtığı gözlenmiştir. 3. Kuşak ilaçlardan bravisetam, esclikarabzepapin, lakoamid te psikiyatrik yan etkiler gözlenmiştir. Politerapi alan hasta-

¹ Doç. Dr., Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., sevgigumusoglu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7992-1376

olabilir. Otopsilerde akciğer ağırlığının artmış olması pulmoner konjesyon ve ödemden olabileceği düşünülmüştür.²³

İktal bradikardi, iktal asistol çok sıklıkla karşılaşılmaz, Bu durum EEG monitorizasyonu sırasında % 0,4 gibi bir oranda düşük olarak saptanmıştır.²⁴

Bu çalışmalara rağmen yine de SUDEP altında yatan gerçekler net olarak bilinmemektedir. Çalışmalar şu anda bize sadece düşük veya yüksek risk SUDEP açısından yardımcı olmaktadır. SUDEP riskini düşüren tek şey iyi kontrol edilmiş epilepsi hastalığıdır.

Mortaliteyi en düşük oranda tutmak için; iyi nöbet kontrolü, en kısa sürede tedaviye başlanması, mümkün olan en düşük sayıda ilaçla tedavi önerilir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen dirençli epilepsilerde diğer tedavi yöntemlerini araştırmak gerekir.⁴

Kontrol edilemeyen dirençli nöbetleri olan hastalar için doktor tavsiyeleri mevcuttur. Bu aktiviteler genellikle hastanın yaşamını kısıtlayıcı nitelikte olur. Araç (araba, bisiklet, scoter, vs), sürmemesi önerilir. Çocukların bisiklet gibi araçları sürdürdüğü durumlarda kask takılması önerilir.⁴

İleride seçeceği mesleki aktiviteleri hastalığın varlığını ve komplikasyonlarını göz önüne alarak seçmek gerekir. Örneğin, meslek lisesi iş bölümü seçimlerinde doğrama, hızar kullanımı gibi sürekli aktif dikkat gerektirecek işlere yönelmemeleri gerekir. Boks gibi kafaya darbe gelecek sporlardan sakınmaları, yüzme gibi nöbet olduğu sırada hayati tehlike oluşturabilecek sportif durumlardan ve aktivitelerden kaçınmaları, bu şekilde yapılan sportif faaliyetleri mutlaka birisinin gözetiminde yapmaları önerilir.⁴

Ev ortamı, hastaların epilepsi nöbeti geçirebileceği göz önüne alınarak düzenlenmelidir. Ev ortamı az eşyalı ve düz zeminli olmalı, yürürken takılabilecek bariyerler olmamalıdır. Evde kırılmaz bardak, tabak kullanılmalı, sivri aletler kontrol altında saklı bulunmalıdır. Ayrıca tehlike yaratabilecek, yüksek ısı veren dokununca yanmaya

neden olabilecek sobalardan ve benzeri düzenlemelerden kaçınmak gerekir.⁴

Hastaların uzun sıcak banyo ve jakuziden kaçınması, daha çok ayakta hızlı duş alması ve herhangi acil bir durum için banyo kapısını kilitlememesi önerilir. Banyo yaptığı su ısıtıcı derecesini, haşlanmaya neden olmayacak düşük aralıkta tutmak gerekir.^{4,22}

Hastalara sağlık ve vücuda giren oksijen miktarının düzenli olması açısından sigara içmemesi önerilir.

Dirençli nöbetler, kontrol altına alınamayan nöbetlerdir. Her nöbet travma için risk taşıdığı için, epilepsi tedavisinde medikal tedavi işe yaramıyorsa, ketojenik diyet, epilepsi cerrahisi, nörostimulasyon yöntemleri denenmelidir.⁴

Sonuç olarak, epilepsi düzenli takip gerektiren bir hastalıktır. Bu hastalar, psikolojik, metabolik, endokrin sisten, kardiyovasküler sistem, ilaç yan etkileri, yaşamlarına yön verecek meslek seçimleri açısından takip edilmeleri, çocuklara bakım veren aileleri bilgilendirilmeleri büyük önem arz eder.

KAYNAKLAR

1. Record EJ, Bumbut A, Shih S, Merwin S, Kroner B, Gaillard WD, Risk factors, etiologies, and comorbidities in urban pediatric epilepsy, *Epilepsy & Behavior* 2021; 115 107716
2. Kerr MP, The Impact of epilepsy on patients' lives, *Acta Neurol Scand* 2012;126,194
3. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE, The Cognitive Impact of Antiepileptic Drugs. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:385-407
4. Hwang S, Ettinger A, So EL, Epilepsy Comorbidities, *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010, 16(3):86-104
5. Lafrance WC Jr, Kanner AM, Herman B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:347-383
6. Dagar A, Falcone T. Psychiatric Comorbidities in Pediatric Epilepsy, *Current Psychiatry Reports* 2020, 22:77
7. Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidencebased review. *Pharmacol Rev* 2016;68:563-602.
8. Chen B, Detyniecki K, Choi H, Hirsch L, Katz A, Legge A, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adolescents and children with epilepsy.

- Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc. 2017;21:441-9.
9. Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, Zhang Y, Yuen N, Borghs S, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*. 2019;93:e1212-26.
 10. Marino S, Vitaliti G, Marino SD, Pavone P, Providenti S, Romano C, et al. Pyridoxine add-on treatment for the control of behavioral adverse effects induced by Levetiracetam in children: a case-control prospective study. *Ann Pharmacother*. 2018;52:645-9.
 11. Seidenberg M, Pulsipher DT, Herman B. Cognitive Progression in Epilepsy. *Neuropsychol Rev* 2007;12(4):445-454.
 12. McDermott S, Mani S, Krishnawami S. A population-based analysis of specific behavior problems associated with childhood seizures. *J Epilepsy*. 8:110-8.
 13. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:292-5.
 14. Matson RH, Gidal BE. Fractures, Epilepsy and Epileptic Drugs. *Epilepsy Behav* 2004;5(Suppl.2):S36-40
 15. Svalheim S, Roste LS, Nakken KO, Tauboll E. Bone Health in Adults with Epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;191:89-95
 16. Elliott JO, Lu B, Shneker B, Charyton C, Moore JL. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2009;14:125-129
 17. Nancy A et al, Bone Health and Endocrine Comorbidities in Pediatric Epilepsy. *Semin Pediatric Neurology*. 2017;24:301-309
 18. Aniego EA, Sheth RD: Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediatr Neurol* 14:196-200, 2007
 19. Sheth RD: Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology* 63:S24-S29, 2004
 20. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, et al: Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 58:1348-1353, 2002
 21. Opeskin K, Berkovic SF. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure* 2003;12(7):456-464.
 22. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005;64:1131-1133.
 23. Leestma J, Walczak T, Hughes JR, et al. A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 1989;26:195-203.
 24. Britton J, Ghearing G, Benarroch EE, Cascino GD. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia* 2006;47:737-744.

EPİLEPSİDE NÖROPSİKİYATRİK VE NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR

Semiha DURSUN¹

Leyla SEVİÇİN²

Esra DEMİRCİ³

EPİLEPSİ VE DİKKAT EKSİKLİĞİ/ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Çocukluk döneminde başlayan Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB); bireyin yaşına ve içinde bulunduğu gelişimsel düzeye uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize, çocukluk çağıının sık görülen psikiyatrik bozukluklarından birisidir.¹ Epilepsi ise kendiliğinden tekrarlayan nöbetlerle karakterize, çocuklarda en sık görülen nörolojik bozukluklardan biridir.² Son araştırmalar, epilepsi hastalarının yaklaşık %50'sinin en az bir komorbiditeye sahip olduğunu ve epilepsili kişilerde komorbidite riskinin normal popülasyona göre sekiz kat daha yüksek olabileceğini göstermiştir.³ Epilepsili çocuklarda sağlıklı çocuklara kıyasla 2.5-5.5 kat fazla DEHB gelişme riskinin olduğu bildirilmektedir.^{4,5} Yine, DEHB tanısı alan çocuklarda da epilepsi görülme sıklığının 2.7 kat arttığı bildirilmiştir. DEHB gözlenen epilepsili hastalarda, epilepsi şiddetinin daha ağır olduğu, nöbetlerin daha erken yaşta başladığı belirtilmektedir.⁴ Her iki hastalık da eğitim süreci, meslek hayatı, aile ve sosyal ilişkiler üzerinde olumsuz etki yaratabilir.

DEHB ile epilepsi arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar belirsizdir. Bu ilişkinin nedenlerini açıklamak için çeşitli modeller öne sürülmüştür.⁶ Üzerinde durulan ilk açıklamada; DEHB ve epilepsinin çocuklarda sık görüldüğü, dolayısıyla bazı çocuklarda her iki bozukluğun da birlikte görülmesinin beklenebileceği savunulmuştur. Bununla birlikte, Chou ve arkadaşlarının önerdiği gibi giderek artan kanıtlar, DEHB' nin epilepsi gelişme riskini önemli ölçüde artırabileceğini ve bunun tersinin de mümkün olabileceğini belirtmektedir. Dolayısıyla epilepsi ile DEHB arasındaki ilişkinin büyüklüğü, bu ilişkide bir şans olasılığını büyük ölçüde dışlamaktadır.^{6,7} Bir diğerteoride; epilepsideki adrenerjik sistem fonksiyon bozukluğunun DEHB'ye eşlik eden bir mekanizma olarak rol oynadığı aynı zamanda karmaşık veya kontrolsüz nöbetleri olan çocuklardaki nöronal hasarın, bu hastalarda DEHB riskinin artmasına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.^{6,8} Epilepsi ile DEHB arasındaki genetik örtüşmeyi açıklayan biyolojik modeller de geliştirilmiştir. DEHB, çok faktörlü etkileşimlerle birçok biyolojik boyutu kapsayan nörobiyolojik bir hastalıktır. Dolayısıyla DEHB ve epilepsi, farklı klinik fenotiplere rağmen biyolojik boyutların belirli yönle-

¹ Uzm. Dr., Kayseri Şehir hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Departmanı, dursunsemiha@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8368-4775

² Uzm. Dr., Kayseri Şehir hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Departmanı, sevicinleyla@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6544-5049

³ Doç. Dr., Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., esra_z_d_r@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8424-4947

gerekir. Yine depresyon tedavisinde olduğu gibi SSRI'lar anksiyete tedavisinde tercih edilebilir. Ancak SSRI tercihlerinde antiepileptik ilaçlarla olabilecek ilaç etkileşimleri göz önünde tutularak tedavi seçilmelidir. Yine buspiron kullanılabilir. Epilepsili bir hastada anksiyete ortaya çıktığında antiepileptik ilaç seçiminde de dikkatli olmakta fayda olacaktır; anksiyolitik etkileri olan bazı antiepileptik ilaçlar (pregabalin, gabapentin, valproik asit, karbamezepin, okskarbezepin, vigabatrin, tiagabin) tedavide ön planda düşünülebilir ya da anksiyeteyi arttırma riski olan lamotirjin, felbamat ve levitiresetam gibi antiepileptik ilaçlar başlanırken daha temkinli davranılabilir.⁹⁴

Epilepsiye komorbid ortaya çıkan psikozun tedavisini planlarken de, görülen psikotik semptomların nöbetin hangi döneminde ortaya çıktığı önemlidir. Preiktal, iktal, postiktal psikozda nöbet kontrolünün sağlanmasıyla çoğu zaman bulguların gerilediğini söyleyebiliriz. Psikotik semptomların tedavisinde antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. İnteriktal psikoz ve preiktal, iktal ve postiktal psikotik bulgular sık tekrarlıyorsa tedaviye ihtiyaç duyulabilmektedir.⁹⁵ Antipsikotik ilaçları kullanırken de nöbet eşiğini düşürüp düşürmediğine dikkat ederek tedavinin düzenlenmesi önemlidir. Klorpromazin ve klozapinin nöbeti tetikleme riski yüksektir. Bu sebeple epilepsi hastalarında bu tedavileri kullanmaktan kaçınmakta fayda vardır. Olanzapin, risperidon, ketiapin ve amisülpirid gibi tedaviler ise epilepsi eşiğini düşük de olsa etkileyebilir. Bu sebeple bu ilaçları kullanırken de epileptik eşiği düşürme riskleri göz önünde tutularak hareket edilmesinde fayda vardır. Epilepsisi olan hastalarda haloperidol, trifluperazin, sülpirid gibi tedaviler tercih edilebilir.⁹⁶ Bir çalışmada klozapin nöbet riski en yüksek olan antipsikotik ilaç olarak vurgulanırken, olanzapin ve ketiapinin epileptik aktiviteyi arttırma riskinin klozapine göre daha düşük olduğu, risperidon ve diğer antipsikotiklerin ise, nöbeti tetikleme açısından pleseboyla bir farkının olmadığı bildirilmiştir.⁹² Epilepsi hastalarında tedavide antipsikotik kullanmak gerektiğinde

ilaç etkileşimlerine de dikkat edilmelidir. Enzim indükleyici etkiye sahip olan fenitoin, karbamezepin, barbitüratlar gibi ilaçların kullanılacak antipsikotik ilacın kan düzeyini azaltıcı bir etkiye sahip olacağı göz önünde tutularak tedavi planlanmalıdır. Valproik asit enzim inhibisyonu yapabilmekle birlikte, antipsikotiklerin kan düzeyini arttırma yönünde bir etki ortaya çıkarmadığı bilinmektedir. Ancak valproik asitin olanzapin, klozapin, aripiprazol ve ketiapin gibi antipsikotiklerin metabolizmasında enzim indükleyici bir etkisinin olabileceği, bu durumun ise, klinik olarak öneminin düşük olduğu, hastaların bireysel olarak bu açıdan değerlendirilmesi gerektiği vurgulanır. Antipsikotik antiepileptik ilaç kombinasyonunda benzer yan etki profiline sahip bazı ilaçların kullanımında da dikkatli olmakta fayda vardır. Özellikle karbamezepin ve klozapin kombinasyonunda agranülositoz riskinin arttığı bilinmektedir. Bu sebeple bu kombinasyonun kullanılmasından kaçınmakta fayda olacaktır. Yine valproik asitin klozapin veya olanzapinle birlikte kullanımında lökopeni riskinin artması sebebi ile bu kombinasyonlarda da dikkatli olunmalıdır.⁹⁷

KAYNAKLAR

1. 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 and Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
2. Fine A, Wirrell EC Seizures in children. *Pediatrics in Review* 2020;41(7):321-47.
3. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2016;15:106-15.
4. Davis SM, Katusic SK, Barbaresi WJ. et al. Epilepsy in children with ADHD: A population-based study. *Pediatric Neurology*. 2010;42:325-30.
5. Hermann B, Jones J, Dabbs K et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*. 2007;130:3135-48.
6. Fan HC, Chiang KL, Chang KH, Chen CM, Tsai JD. Epilepsy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Connection, Chance, and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5270.
7. Chou IC, Chang YT, Chin ZN, Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: A population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2013;8:e57926.

8. Ahmed GK, Abdalla AA, Mohamed AM, Mohamed LA, Shamaa HA. Relationship between time spent playing internet gaming apps and behavioral problems, sleep problems, alexithymia, and emotion dysregulations in children: A multicentre study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2022;16(1):1-11.
9. Shimizu H, Morimoto Y, Yamamoto N, Tayama T, Ozawa H, Imamura A. Overlap between Epilepsy and Neurodevelopmental Disorders: Insights from Clinical and Genetic Studies. *Exon Publications*. 2022:41-54
10. Brikell I, Ghirardi L, D'Onofrio BM et al. Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Biological Psychiatry*. 2018;83: 173-80.
11. Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD, Moreno-De-Luca D, Evans DW, Ledbetter DH. Developmental brain dysfunction: Revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. *The Lancet Neurology*. 2013;12(4):406-14.
12. Wang M, Zhao Q, Kang H, Zhu S. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with epilepsy. *Irish journal of medical science*. 2020;189(1):305-13.
13. National Institute for Health and Care Excellence Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management. [(accessed on 2 March 2023)]. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-pdf-1837699732933>
14. Eaton C, Yong K, Walter V, Mbizvo GK, Rhodes S, Chin RF. Stimulant and non-stimulant drug therapy for people with attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2022;(7).
15. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D et al. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy&behavior*. 2010;18(3): 229-37.
16. Fallah R, Eiliaei S, Ferdosian F. Clinical Trial of Efficacy Evaluation of Omega-3 with Risperidone on Seizures Frequency in Children with Refractory Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Iranian journal of child neurology*.2018;12(4):28-36.
17. Ravi M, Ickowicz A. Epilepsy, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Methylphenidate: Critical Examination of Guiding Evidence. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*.2016;25:50-58.
18. Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(1): 57-59.
19. Kanner AM, Gidal BE. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of psychotropic drugs with antiepileptic drugs. *International Review of Neurobiology*.2008;83:397-416.
20. Markowitz JS, Morrison SD, De Vane CL. Drug interactions with psychostimulants. *International clinical psychopharmacology*.1999;14(1):1-18.
21. Parisi P, Moavero R, Verrotti A, Curatolo P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain and Development*.2010;32(1):10-16.
22. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th Ed. Washington DC: American Psychiatry Publishing; 2013.
23. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network: www.cdc.gov/addm
24. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Current opinion in pediatrics*.2010;22(2):219-25.
25. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *The Lancet Neurology*.2002;1(6): 352-58
26. 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):577-82.
27. Besag FM. C, Vasey MJ. Seizures and Epilepsy in Autism Spectrum Disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*.2020;29(3):483-500.
28. Guo M, Xie P, Liu S, Luan G, Li T. Epilepsy and Autism Spectrum Disorder(ASD): The Underlying Mechanisms and Therapy Targets Related to Adenosine. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(1):54-66.
29. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PloSone*.2013;8(7): e67797.
30. El Achkar CM, Spence SJ. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy&behavior*. 2015;47:183-90.
31. Lo-Castro A, Curatolo P. Epilepsy associated with autism and attention deficit hyperactivity disorder: Is there a genetic link? *Brain and Development*. 2014;36(3):185-93.
32. Hildebrand MS, Dahl HHM, Damiano JA, Smith RJH, Scheffer IE, Berkovic S.F. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *Journal of medical genetics*. 2013;50(5):271-79.
33. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Hultman C, Larsson H, Reichenberg A. The heritability of autism spectrum disorder. *Jama*. 2017;318(12):1182-84.
34. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2016;57(5):585-95.
35. 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):415-23.
36. Bozzi Y, Provenzano G, Casarosa S. Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity: A focus on excitation/inhibition imbalance. *European Journal of Neuroscience*. 2018;47(6):534-48.
37. Hutsler JJ, Zhang H. Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Research*. 2010;1309:83-94.
38. Boutros, N.N. *Standard EEG: a research road map for neuropsychiatry* . Springer International Publishing; 2013; pp.35-37
39. Kanemura H, Sano F, Tando T, Sugita K, Aihara M. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *European Journal of Paediatric Neurology*. 2013;17(3):232-37.

40. Jambaqué I, Mottron L, Chiron C. Neuropsychological outcome in children with West syndrome: a "human model" for autism. *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. 2001;175-83
41. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: A population-based study. *Journal of child neurology*. 2007;22(9):1102-107
42. Lukmanji S, Manji SA, Kadhim S et al. The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. *Epilepsy&behavior*. 2019;238-48.
43. 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.
44. Kagan-Kushnir T, Roberts SW, Snead OC. Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: Evidence-based guideline. *Journal of Child Neurology*. 2005;20(3):197-206.
45. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky 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):267-71.
46. Olsson I, Steffenburg S, Gillberg C. Epilepsy in autism and autistic like conditions. A population-based study. *Archives of neurology*. 1988;45(6):666-68.
47. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: Seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997;99(4):560-66.
48. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., textrev.).
49. Guo M, Xie P, Liu S, Luan G, Li T. Epilepsy and Autism Spectrum Disorder (ASD): The Underlying Mechanisms and Therapy Targets Related to Adenosine. *Current neuropharmacology*. 2023;21(1):54-66.
50. Kaplan G, McCracken JT. Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatric clinics*. 2012;59(1):175-87.
51. Vismara LA, Rogers SJ. Behavioral treatments in autism spectrum disorder: What do we know? *Annual review of clinical psychology*. 2010;6:447-68.
52. Lesca G, Rudolf G, Labalme A et al. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during low-wave sleep types: Genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia*. 2012;53(9):1526-38.
53. Medavarapu S, Marella LL, Sangem A, Kairam R. Where is the Evidence? A Narrative Literature Review of the Treatment Modalities for Autism Spectrum Disorders. *Cureus*. 2019;11(1).
54. Frye RE, Rossignol D, Casanova MF et al. A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel. *Frontiers in public health*. 2013;1:p. 31.
55. Childs JA, Blair JL. Valproic acid treatment of epilepsy in autistic twins. *The Journal of Neuroscience Nursing*. 1997;29(4):244-48.
56. Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62:530-40
57. White JR, Walczak TS, Leppik IE et al. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral sideeffects: a case-control study. *Neurology*. 2003;61(9):1218-21.
58. Gogou M, Kolios G. Are therapeutic diets an emerging additional choice in autism spectrum disorder management? *World Journal of Pediatrics*. 2018;14(3):215-23.
59. Li Q, Liang J, Fu N, Han Y, Qin JA. Ketogenic diet and the treatment of autism spectrum disorder. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;341
60. Marchiò M, Roli L, Lucchi C et al. Ghrelin plasma levels after 1 year of ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Frontiers in Nutrition*. 2019;6:p.112.
61. Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S. Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: a systematic review. *Seizure*. 2015;29:46-62.
62. Mayville EA, Matson J. Assessment of seizures and related symptomatology in persons with mental retardation. *Behavior modification*. 2004;28(5): 678-93.
63. McGrother CW, Bhaumik S, Thorp CF, Hauck A, Bradford D, Watson JM. Epilepsy in adults with intellectual disabilities: prevalence, associations and service implications. *Seizure*. 2006; 15(6): 376-86.
64. Kılıç, B.G., Gürkan, K., Kerimoğlu, E (2015). Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Görülen ruhsal Bozukluklar, Zihinsel Gelişim Bozukluğu. M.Orhan Öztürk, N.Aylin Uluşahin (Ed.), Ruh Sağlığı ve Bozuklukları (572-576). 13.baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
65. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015. Moderatörler: S. Naz Yeni&Candan Gürses. Türk Nöroloji Derneği. 2015.
66. Karadeniz S, Kandil ST. Çocuk ve Ergenlik Nörolojik Hastalıklarda Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi Özel Dergisi*. 2016; 2(2):18-28.
67. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(4): 207-20.
68. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology and treatment. *Epilepsia*. 1999;40(10):21-47.
69. Cankurtaran EŞ, Uluğ B, Saygı S. Epilepsiye Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2004; 14(2):97-106.
70. Özmen M, Tecer Ö. Epilepsi ve Depresyon. VI. Ulusal Epilepsi Kongresi-Konuşmacı Sunumları. 2008;14(1):17-51
71. Ekinçi Ö, Toros F. Epilepsi tanılı çocuk ve ergenlerde ruhsal bozukluklar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2013;5(1): 60-77.
72. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr M. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy&Behavior*. 2006; 8(1):213-19.
73. Yulaf Y, Gümüştas F. Çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran çocuk ve ergenlerde epilepsi varlığında psikiyatrik sorunların cinsiyet ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatrisi Dergisi*. 2019;20(2):204-10.

74. Bilgiç A, Yılmaz S, Tıraş S, Deda G, Kılıç EZ. Bir grup epilepsili çocukta depresyon ve anksiyete belirti düzeyi ve ilişkili faktörler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2006; 17(3):165-72.
75. Robertson MM, Trimble MR, Townsend HRA. Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia*. 1987; 28(4): 364-72
76. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpção Jr F et al. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy&Behavior*. 2004;5(6): 988-94.
77. Hermann BP, Wyler AR. Depression, locus of control and effects of epilepsy surgery. *Epilepsia*. 1989; 30: 332-38
78. Padiso S, Hermann BP, Blumer D, Davies K, Robinson RG. Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(2):180-85.
79. Sanchez-Gistau V, Sugranyes G, Bailés E et al. Is major depressive disorder specifically associated with mesial temporal sclerosis? *Epilepsia*. 2012; 53:386-92.
80. Oguz A, Kurul S, Dirik E, Eylül D. Relationship of epilepsy-related factors to anxiety and depression scores in epileptic children. *Journal of Child Neurology*. 2002; 17(1): 37-40.
81. Özyurt G, Öztura İ, Alkın T, Özerdem A. Epilepsiye bağlı anksiyete bozukluğu olgusu. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2015;26(1): 71-5.
82. Coraline H, Aileen M, Iliana K, Jean-Arthur MF. The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports*. 2019; 21:40.
83. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, Elger CE, Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy&Behavior*. 2005;7(2):161-71.
84. Hamid H, Ettinger AB, Mula M. Anxiety symptoms in epilepsy: salient issues for future research. *Epilepsy&Behavior*. 2011;22(1):63-8.
85. Vyas A, Pillai AG, Chattarji S. Recovery after chronic stress fails to restore amygdaloid neuronal hypertrophy and enhanced anxiety-like behavior. *Neuroscience*. 2004;128(4): 667-73.
86. Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Inouchi M, et al. Amygdala enlargement in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurgery&Psychiatry*. 2011;82(6): 652-57
87. Williams J, Steel C, Sharp GB, et al. Anxiety in children with epilepsy. *Epilepsy&Behavior*. 2003; 4:729-32.
88. Dunn DW, Austin JK. Differential diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy&Behavior*. 2004; 5(suppl 3):10-17.
89. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R, Shields WD. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46(5):720-30.
90. Shukla G, Singh S, Goyal V, et al. Prolonged preictal psychosis refractory seizures: a report of three cases. *Epilepsy&Behavior*. 2008;13(1):252-55.
91. Balcıoğlu İ, Kocabaşoğlu N, Songar A. Epilepside Depresyon Ve Tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1994; 4:39-42.
92. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: An analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biological Psychiatry*. 2007; 62(4):345-54.
93. Kesebir S, Güven S, Koç İ. Epilepsi ve duygudurum bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2012;4(1): 51-68.
94. Kimiskidis VK, Valeta T. Epilepsy and anxiety: epidemiology, classification, aetiology, and treatment. *Epileptic disorders*. 2012;14(3): 248-56.
95. Markowski-Leeman, B.A., Schachter, S.C.(2015). Psychiatric Comorbidity of Epilepsy. In: Wyllie E, ed. *Treatment of Epilepsy Principles and Practice*. 6th ed. China: Wolters Kluwer; p.995-1010.
96. Öztürk, M.O., Uluşahin, N.A. (2015). Ruhsal Bozukluklarda İlaç Sağaltımı, M. Orhan Öztürk, N. Aylin Uluşahin (Ed.), *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* (643-733). 13.baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
97. Agrawal N, Mula M. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2019;9:1-10.

UYKU VE EPİLEPSİ

Dilek ÇAVUŞOĞLU¹
F. Müjgan SÖNMEZ²

GİRİŞ

Uyku ve epilepsi arasındaki iki yönlü etkileşim son zamanlarda genç bir disiplin olarak karşımıza çıkmaktadır.^{1,2} Obstüktif uyku apnesi ve insomnia gibi uyku bozuklukları epilepsi tanılı hastalarda sıklıkla eşlik etmektedir.^{1,3} Uyku bozukluğu ayrıca nöbetlerin tekrarlama olasılığı açısından da en önemli risk faktörlerinden birisidir. Bu durum uykunun beyin ağlarının verimliliğinin korunmasında kritik bir rol oynaması ve uyku bozukluğu veya deprivasyonunda epileptik eşiğin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir.^{3,4} Sirkadiyen ritmin de epileptik nöbetlerin zamanlaması ve şiddetinde etkili olduğu öne sürülmektedir.¹ İki temel uyku dönemi olan hızlı olmayan göz hareketleri (NREM) ve hızlı göz hareketleri (REM) uyku evreleri nöbetlerin aktivasyonu ve belirtileri üzerine çeşitli etkilere sahiptir.⁵ Uyku durumu ve SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) arasındaki güçlü ilişki de birçok çalışmada vurgulanmaktadır.^{2,5}

Bu bölümde uyku ve epilepsi arasındaki ilişkiler iki yönlü ele alınarak incelenecektir.

UYKU YAPISI VE PATOFİZYOLOJİ

Uyku yetişkinlerde her biri ortalama 90-100 dakika süren döngüler halinde gerçekleşirken çocuklarda ve bebeklerde uyku döngüleri genellikle yaklaşık 60 dakika gibi daha kısa süreli olmaktadır. Bu döngüler artan miktarda yavaş dalga aktivitesiyle karakterize N1, N2 ve N3 dönemlerini içeren hızlı olmayan göz hareketi (NREM) uykusu ve bunu takip eden daha hızlı ve senkronizasyonu bozulmuş uyanıklığa benzer aktivite ile kendini gösteren hızlı göz hareketi (REM) uykusundan oluşur.^{2,5} Gecenin ilk üçte birinde yavaş dalga uykusu (N3) oluşurken, gece ilerledikçe REM uykusunun oranı artar. NREM uykusu elektriksel beyin aktivitesini kritik önemi olan yavaş salınım ve uyku içiği adı verilen hızlı boşalmalar ile koordine eder. Yavaş dalga senkronizasyonunun ve uyku içiklerinin sinapsların yenilenmesine ve gece boyunca öğrenmede önemli olduğu belirtilmiştir. Ancak bu durumun hızlı ve kolay bir şekilde nöbet aktivitesine açık olduğu da bildirilmiştir.⁵

¹ Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., dilekcavusoglu83@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4924-5300

² Prof. Dr., KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., Kurucu ve Emekli Öğretim Üyesi, mjgsonmez@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6304-9800

antinöbet ilaç tedavisinin seçilmesidir. Antinöbet ilaç seçiminin belirleyicileri arasında ağrı/migren/duygudurum bozuklukları gibi bireysel hasta özellikleri (yaş, cinsiyet, ırk gibi), eşlik eden hastalıklar ve eşlik eden ilaçlar (oral kontraseptifler, antikoagülanlar gibi) yer alır. Çoğu zaman, uyku kalitesi kötü olduğunda veya eşlik eden uykusuzluklar mevcut olduğunda, antinöbet ilaç seçiminin, uykuyu başlatacak veya düzenleyebilecek bir ilaç yönünde bireyselleştirilmesi istenir.

SONUÇ

Epilepsi ve uyku arasında karşılıklı bir ilişki olup bazı epilepsi sendromları uyku dönemleri ile yakın bir ilişkiye sahiptir. İnteriktal epileptiform aktiviteler özellikle N3 uykusu ve hafif NREM uykusunda aktive olurken, REM uykusu döneminde azalır. Uyku ile ilişkili epilepsi ve epileptik sendromlar (SHE, SeLECTS, Landau Kleifner sendromu, Lennoux Gestaut sendromu, CSWS ve jeneralize miyoklonik) epilepsilerdir. Tonik, tonik-klonik ve hipermotor nöbetler uyku sırasında daha sık görülürken, klonik, miyoklonik ve hipomotor nöbetler gün içinde daha sık görülür. Epilepsi ile birlikte en sık görülen uyku bozukluğu OSA olmakla birlikte kronik uykusuzluk, aşırı uykululuk veya huzursuz bacak sendromu da eşlik edebilir. Uykuyla ilişkili epilepsileri taklit eden durumlar arasında, uykuyla ilişkili hareket bozuklukları, NREM veya REM uykusu sırasındaki parasomniler gibi diğer nokturnal olaylar yer alır. Epilepsi hastalar uykuya eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirmeli ve uyku ile ilişkili hikayesi veya klinik bulgusu olanlar endikasyonu varsa polisomnografiye yönlendirilmelidir. Eşlik eden uyku bozukluklarının erken tanınması, tedavide kullanılan ilaç ve yöntemlerin uyku üzerine etkisinin bilinmesi, epilepsi hastalarının nöbet yükünün azaltılması yaşam kalitesinin ve işlevselliğinin iyileştirilmesi açısından oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle epilepsi tanısı konulan hastalarda uyku ile ilgili tarama formlarının oluşturulması ve bu konuda geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jin B, Aung T, Geng Y, Wang S. Epilepsy and Its Interaction With Sleep and Circadian Rhythm. *Front Neurol.* 2020;11:327.
2. Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, Bazil C. Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Co-morbidities, and Therapy. *Neurotherapeutics.* Jan 2021;18(1):170-180.
3. Calvello C, Fernandes M, Lupo C, et al. Sleep architecture in drug-naïve adult patients with epilepsy: Comparison between focal and generalized epilepsy. *Epilepsia Open.* Mar 2023;8(1):165-172.
4. Malow BA. Sleep deprivation and epilepsy. *Epilepsy Curr.* Sep-Oct 2004;4(5):193-195.
5. Gibbon FM, McCormac E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. *Arch Dis Child.* Feb 2019;104(2):189-192.
6. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron.* Dec 22 2010;68(6):1023-1042.
7. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron.* Jan 8 2014;81(1):12-34.
8. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* Feb 2020;21(2):67-84.
9. Matzen J, Buchheim K, Holtkamp M. Circadian dentate gyrus excitability in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol.* Mar 2012;234(1):105-111.
10. Matos HC, Koike BDV, Pereira WDS, et al. Rhythms of Core Clock Genes and Spontaneous Locomotor Activity in Post-Status Epilepticus Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol.* 2018;9:632.
11. Gerstner JR, Smith GG, Lenz O, Perron IJ, Buono RJ, Ferraro TN. BMAL1 controls the diurnal rhythm and set point for electrical seizure threshold in mice. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:121.
12. Li P, Fu X, Smith NA, et al. Loss of CLOCK Results in Dysfunction of Brain Circuits Underlying Focal Epilepsy. *Neuron.* Oct 11 2017;96(2):387-401.e386.
13. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* Apr 13 2012;149(2):274-293.
14. Marin-Valencia I, Guerrini R, Gleason JG. Pathogenetic mechanisms of focal cortical dysplasia. *Epilepsia.* Jul 2014;55(7):970-978.
15. Jouffe C, Cretenet G, Symul L, et al. The circadian clock coordinates ribosome biogenesis. *PLoS Biol.* 2013;11(1):e1001455.
16. Lipton JO, Boyle LM, Yuan ED, et al. Aberrant Proteostasis of BMAL1 Underlies Circadian Abnormalities in a Paradigmatic mTOR-opathy. *Cell Rep.* Jul 25 2017;20(4):868-880.
17. Frauscher B, von Ellenrieder N, Ferrari-Marinho T, Avoli M, Dubeau F, Gotman J. Facilitation of epileptic activity during sleep is mediated by high amplitude slow waves. *Brain.* Jun 2015;138(Pt 6):1629-1641.
18. Halász P, Bódizs R, Ujma PP, Fabó D, Szűcs A. Strong relationship between NREM sleep, epilepsy and plastic

- functions - A conceptual review on the neurophysiology background. *Epilepsy Res.* Feb 2019;150:95-105.
19. Ng M, Pavlova M. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages. *Epilepsy Res Treat.* 2013;2013:932790.
 20. Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* Feb 1991;41(2 (Pt 1)):290-297.
 21. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology.* Jun 12 2001;56(11):1453-1459.
 22. Loddenkemper T, Vendrame M, Zarowski M, et al. Circadian patterns of pediatric seizures. *Neurology.* Jan 11 2011;76(2):145-153.
 23. Goldenholz DM, Rakesh K, Kapur K, et al. Different as night and day: Patterns of isolated seizures, clusters, and status epilepticus. *Epilepsia.* May 2018;59(5):e73-e77.
 24. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia.* Feb 1998;39(2):150-157.
 25. Boly M, Jones B, Findlay G, et al. Altered sleep homeostasis correlates with cognitive impairment in patients with focal epilepsy. *Brain.* Apr 1 2017;140(4):1026-1040.
 26. Bower MR, Stead M, Bower RS, et al. Evidence for consolidation of neuronal assemblies after seizures in humans. *J Neurosci.* Jan 21 2015;35(3):999-1010.
 27. Sarkis RA, Alam J, Pavlova MK, et al. Sleep-dependent memory consolidation in the epilepsy monitoring unit: A pilot study. *Clin Neurophysiol.* Aug 2016;127(8):2785-2790.
 28. Quigg M, Gharai S, Ruland J, et al. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. *Epilepsy Res.* May 2016;122:91-96.
 29. Kellaway P. The electroencephalographic features of benign centrotemporal (rolandic) epilepsy of childhood. *Epilepsia.* Aug 2000;41(8):1053-1056.
 30. Kataria L, Vaughn BV. Sleep and Epilepsy. *Sleep Med Clin.* Mar 2016;11(1):25-38.
 31. Wickens S, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* Oct 2017;58(10):1673-1685.
 32. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia.* Sep 2012;53 Suppl 4:9-18.
 33. Kotagal P. Current Status of Treatments for Children with Electrical Status in Slow-Wave Sleep (ESES/CSWS). *Epilepsy Curr.* Jul-Aug 2017;17(4):214-216.
 34. Halász P, Kelemen A, Clemens B, et al. The perisylvian epileptic network. A unifying concept. *Ideggyogy Sz.* Jan 20 2005;58(1-2):21-31.
 35. Oldani A, Ferini-Strambi L, Zucconi M. Symptomatic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Seizure.* Aug 1998;7(4):341-343.
 36. 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.* Jun 1999;122 (Pt 6):1017-1031.
 37. Tachibana N, Shinde A, Ikeda A, Akiguchi I, Kimura J, Shibasaki H. Supplementary motor area seizure resembling sleep disorder. *Sleep.* Dec 1996;19(10):811-816.
 38. Proserpio P, Cossu M, Francione S, et al. Epileptic motor behaviors during sleep: anatomico-electro-clinical features. *Sleep Med.* Dec 2011;12 Suppl 2:S33-38.
 39. Loddo G, Baldassarri L, Zenesini C, et al. Seizures with paroxysmal arousals in sleep-related hypermotor epilepsy (SHE): Dissecting epilepsy from NREM parasomnias. *Epilepsia.* Oct 2020;61(10):2194-2202.
 40. Arenas-Cabrera C, Baena-Palomino P, Sánchez-García J, Oliver-Romero M, Chocrón-González Y, Caballero-Martínez M. Sleep-related hypermotor epilepsy with genetic diagnosis: description of a case series in a tertiary referral hospital. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2022;14:11795735211060114.
 41. Xu L, Guo D, Liu YY, Qiao DD, Ye JY, Xue R. Juvenile myoclonic epilepsy and sleep. *Epilepsy Behav.* Mar 2018;80:326-330.
 42. Lanigar S, Bandyopadhyay S. Sleep and Epilepsy: A Complex Interplay. *Mo Med.* Nov-Dec 2017;114(6):453-457.
 43. Badawy RA, Macdonell RA, Jackson GD, Berkovic SF. Why do seizures in generalized epilepsy often occur in the morning? *Neurology.* Jul 21 2009;73(3):218-222.
 44. Mekky JF, Elbhrawy SM, Boraey MF, Omar HM. Sleep architecture in patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Sleep Med.* Oct 2017;38:116-121.
 45. Nobili L, Cardinale F, Magliola U, et al. Taylor's focal cortical dysplasia increases the risk of sleep-related epilepsy. *Epilepsia.* Dec 2009;50(12):2599-2604.
 46. Tassi L, Garbelli R, Colombo N, et al. Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD. *Epileptic Disord.* Sep 2012;14(3):257-266.
 47. Wang X, Marcuse LV, Jin L, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy activated by rapid eye movement sleep. *Epileptic Disord.* Feb 1 2018;20(1):65-69.
 48. Derry CP, Davey M, Johns M, et al. Distinguishing sleep disorders from seizures: diagnosing bumps in the night. *Arch Neurol.* May 2006;63(5):705-709.
 49. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology.* Oct 10 2000;55(7):1002-1007.
 50. Pornsriniyom D, Kim H, Bena J, Andrews ND, Moul D, Foldvary-Schaefer N. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Behav.* Aug 2014;37:270-275.
 51. Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep.* Dec 1997;20(12):1105-1110.
 52. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, Sartori I, Galimberti CA, Tartara A. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia.* Jun 2003;44(6):836-840.
 53. Malow BA, Foldvary-Schaefer N, Vaughn BV, et al. Treating obstructive sleep apnea in adults with epi-

- lepsy: a randomized pilot trial. *Neurology*. Aug 19 2008;71(8):572-577.
54. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. Mar 2000;57(3):363-368.
 55. Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia*. Jan 1997;38(1):56-62.
 56. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;2:73-81.
 57. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*. Jan 2014;55(1):26-37.
 58. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology*. 2000;54(5 Suppl 1):S16-24.
 59. Hudson JD, Guptill JT, Byrnes W, Yates SL, Williams P, D'Cruz O. Assessment of the effects of lacosamide on sleep parameters in healthy subjects. *Seizure*. Feb 2015;25:155-159.
 60. Bazil CW, Dave J, Cole J, Stalvey J, Drake E. Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. *Epilepsy Behav*. Apr 2012;23(4):422-425.
 61. Bonanni E, Galli R, Maestri M, et al. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia*. Apr 2004;45(4):333-337.
 62. Romigi A, Izzi F, Placidi F, et al. Effects of zonisamide as add-on therapy on sleep-wake cycle in focal epilepsy: a polysomnographic study. *Epilepsy Behav*. Feb 2013;26(2):170-174.
 63. Malow BA, Edwards J, Marzec M, Sagher O, Ross D, Fromes G. Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. *Neurology*. Sep 11 2001;57(5):879-884.
 64. Galli R, Bonanni E, Pizzanelli C, et al. Daytime vigilance and quality of life in epileptic patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav*. Apr 2003;4(2):185-191.
 65. Hallböök T, Lundgren J, Köhler S, Blennow G, Strömb-lad LG, Rosén I. Beneficial effects on sleep of vagus nerve stimulation in children with therapy resistant epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2005;9(6):399-407.
 66. Hallböök T, Lundgren J, Rosén I. Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. *Epilepsia*. Jan 2007;48(1):59-65.
 67. Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, et al. Effect of successful epilepsy surgery on subjective and objective sleep parameters--a prospective study. *Sleep Med*. Apr 2013;14(4):333-338.
 68. Carrion MJ, Nunes ML, Martinez JV, Portuguez MW, da Costa JC. Evaluation of sleep quality in patients with refractory seizures who undergo epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. Jan 2010;17(1):120-123.
 69. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*. Dec 10 2011;378(9808):2028-2038.
 70. Vilella L, Lacuey N, Hampson JP, et al. Postconvulsive central apnea as a biomarker for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Neurology*. Jan 15 2019;92(3):e171-e182.
 71. Nobili L, Proserpio P, Rubboli G, Montano N, Didato G, Tassinari CA. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and sleep. *Sleep Med Rev*. Aug 2011;15(4):237-246.
 72. McCarter AR, Timm PC, Shepard PW, et al. Obstructive sleep apnea in refractory epilepsy: A pilot study investigating frequency, clinical features, and association with risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. Oct 2018;59(10):1973-1981.

PEDİATRİK EPİLEPSİ İÇİN İLAÇ REHBERİ

Mücahid BESNEK¹

Ayten GÜLEÇ²

Mehmet CANPOLAT³

İlaç Adı: ACTH (Kortkotropin)
(Tetrekosaktid)

- ◆ **İlaç Formu:** İM Depot
- ◆ **Endikasyonlar:** İnfantil Spazm (West Sendromu)
- ◆ **Mekanizma:** Etki mekanizması tam olarak bilinmese de in vitro olarak hipokampal uyarılabilirliği azalttığı gösterilmiştir ve GABA aktivitesini artırarak ve 5-hidroksitriptofani antagonize ederek farklı nörotransmitter sistemlerini modüle ettiği düşünülmektedir.¹⁻⁶
- ◆ **Doz Bilgileri:** İnfantil Spazm:¹⁻⁵
 - » Yüksek doz protokolü: Birçok kaynak, üzerinde en iyi çalışılan ve genellikle en iyi kısa vadeli yanıtı sağladığını vurgulamaktadır. Yüksek doz rejimi, iki hafta boyunca günde iki defa 75 ünite/m² (1,5 mg/ m²) veya günde bir defa 150 ünite/m² (3 mg/ m²) dozunda kullanımı ve bunun 2 ila 4 haftada azaltılarak kesilmesinden oluşur.
 - » Düşük doz protokolü: Çalışmalarda yüksek doz protokolüne göre yan etki sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir. Düşük doz rejimi; 2-6 hafta boyunca 20-30 ünite/gün (0,4-0,6 mg) dozunda kullanımı ve daha sonra azaltılarak kesilmesinden oluşur.

- » Başka bir yaklaşım da minimum etkin dozu sağlayan en düşük doz; ACTH 0.04 mg/kg/ doz IM (max doz: 1 mg) haftada 2 gün rejimini 4 hafta uyguladıktan sonra EEG ve nöbet sıklığı ile hastayı değerlendirip yanıt varsa tedavinin 12 haftaya tamamlanması, yanıt yoksa ACTH'nın 0.06 mg/ kg dozuna yükseltip 4 hafta uygulanmasına müteakip EEG ve nöbet sıklığı ile hastayı tekrar değerlendirmek yanıt varsa tedavinin 12 haftaya tamamlanmasıdır.

Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar:¹⁻⁶

- » Hipertansiyon en sık görülen yan etkidir.
- » İmmün baskılanma ve enfeksiyon,
- » Elektrolit dengesizliği (özellikle hipokalemik metabolik alkaloz),
- » Sıklıkla tedavi sırasında huzursuzluk görülür ve uyku düzenleri bozulabilir.
- » Serebral atrofi: Hastaların önemli bir kısmında nörogörüntüleme serebral atrofi tespit edilmiştir.
- » Gastrointestinal bozukluklar, oküler opasiteler, hipertrofik kardiyomiyopati, serebral atrofi, büyüme bozukluğu ve adrenal yetmezlik, geçici cushingoid görünüm, hirsutizm, irritable ve uyku bozuklukları diğer yan etkileridir.

◆ **Atılım Yolu:** İdrar

◆ **Yarı Ömrü:** 12 saat

¹ Arş. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., mbesnek@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-6547-0501

² Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., dr.aytengulec@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4968-9326

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2197-8433

- » Klasik KD'nin büyüme üzerinde olumsuz etkileri olduğu ve zamanla boy uzamasında yavaşlamaya neden olabileceği saptanmıştır.
- » KDT alan çocuklarda kardiyomiyopati ve uzamış QT aralığı dahil olmak üzere kardiyak anormallikler meydana gelebilir.
- » Hiperürisemi, hipoproteinemi, hipomagnezemi, hiponatremi, hepatit ve metabolik asidoz meydana gelebilecek laboratuvar anormallikleridir.
- » Osteopeni, osteoporoz ve kemik kırıkları açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arya R, Shinnar S, Glauser TA. Corticosteroids for the Treatment of Infantile Spasms: A Systematic Review. [cited 2024 Feb 11]; Available from: <http://jcn.sagepub.com>
2. Hollenshead PP, Jackson CN, Cross J V, Taylor -, Witten E, Ahmed -, et al. Treatment modalities for infantile spasms: current considerations and evolving strategies in clinical practice. *Neurological Sciences* [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 11];45:507–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07078-z>
3. Riikonen R. Topical Review Infantile Spasms: Outcome in Clinical Studies. 2020 [cited 2024 Feb 11]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2020.01.015>
4. Jain P, Sahu JK, Horn PS, Chau V, Go C, Mahood Q, et al. Treatment of children with infantile spasms: A network meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64:1330–43.
5. Hancı F, Canpolat M, Kumandaş S. West Sendromu. In: Kumadaş Canpolat, editor. *Temel Pediatrik Nöroloji, Tanı ve Tedavi*. 1st ed. Akademisyen Kitabevi; 2022. p. 2217–28.
6. Cosyntropin (tetracosactide): Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 13]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cosyntropin-tetracosactide-pediatric-drug-information/print?search=synacthen&source=panel_search_result&selectedTitle=2~110&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatrik&display_rank=1
7. Lai YC, Muscal E, Wells E, Shukla N, Eschbach K, Hye-yong Lee K, et al. Anakinra usage in febrile infection related epilepsy syndrome: an international cohort. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7:2467–74.
8. Kenney-Jung DL, Kahoud RJ, Vezzani A, Lafrance-Correy RG, Ho ML, Muskardin TW, et al. Super-refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. [cited 2024 Feb 11]; Available from: www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Overview/61511
9. Van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome in childhood: A clinical review and practical approach. *Seizure: European Journal of Epilepsy* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 11];111:1059–311. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
10. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus including febrile infection-related epilepsy syndrome: Statements and supporting evidence. *Epilepsia*. 2022;63:2840–64.
11. Rn Kullenberg T, Lö Fqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. [cited 2024 Feb 11]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/55/8/1499/2566682>
12. Anakinra: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 13]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anakinra-pediatric-drug-information/print?search=anakinra&source=panel_search_result&selectedTitle=2~129&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatrik&display_rank=1
13. Meissner H, Cascella M. Cannabidiol (CBD). *StatPearls* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556048/>
14. Cannabidiol (pharmaceutical): Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cannabidiol-pharmaceutical-pediatric-drug-information/print?search=cannabidiol&source=panel_search_result&selectedTitle=2~62&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatrik&display_rank=1
15. Carlsbad CA. Epidiolex (cannabidiol) [prescribing information]. Greenwich Biosciences Inc. 2021;
16. Verlag K, Heinen F. *NeuroKids Child Neurology Workbook: Diagnosis and Therapy*. Mind Maps, Germany: W Kohlhammer GmbH Stuttgart. 2017;391–555.
17. Custer JW. et al. *The Harriet lane handbook: mobile medicine series-expert consult*. Elsevier Health Sciences; 2009. 717–1030 p.
18. Diazepam: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diazepam-pediatric-drug-information/print?search=diazepam&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatrik&display_rank=1
19. Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Wilcock A. Benzodiazepines. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47:955–64.
20. Kienitz R, Kay L, Beuchat I, Gelhard S, Von Brauchitsch S, Mann · Catrin, et al. Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability Graphical Abstract Benzodiazepines in the management of seizures and status epilepticus: a review of routes of delivery, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. *CNS Drugs* [Internet]. 123AD [cited 2024 Feb 5];36. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00940-2>

21. Ethosuximide: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ethosuximide-pediatric-drug-information/print?search=etos%C3%BCksimid&source=panel_search_result&selectedTitle=2~21&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&display_rank=1
22. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, Valproic Acid and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy: Initial Monotherapy Outcomes at 12 months. *Epilepsia* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 4];54:141. Available from: [/pmc/articles/PMC3538883/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24388883/)
23. 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* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 5];16:48. Available from: [/pmc/articles/PMC4749120/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2749120/)
24. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 5];381:125–32. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673612611349/fulltext>
25. Everolimus: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/everolimus-pediatric-drug-information?search=everolimus&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&display_rank=1
26. Felbamate: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/felbamate-pediatric-drug-information?search=felbamat&source=panel_search_result&selectedTitle=2~22&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&display_rank=1
27. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 5];40:526–48. Available from: https://journals.lww.com/drug-monitoring/fulltext/2018/10000/therapeutic_drug_monitoring_of_antiepileptic_drugs.2.aspx
28. Phenytoin: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/phenytoin-pediatric-drug-information/print?search=fenitoin&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_pediatic&source=panel_search_result
29. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocritical Care* 2012 17:1 [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 5];17:3–23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-012-9695-z>
30. Guerrini R. Epilepsy in children. *The Lancet* [Internet]. 2006 [cited 2024 Feb 5];367:499–524. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673606681828/fulltext>
31. Chaves J, Sander JW, Sander L. Seizure Aggravation in Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia* [Internet]. 2005 [cited 2024 Feb 5];46:133–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2005.00325.x>
32. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 5];122:398–417. Available from: [/pediatrics/article/122/2/398/73042/Vitamin-D-Deficiency-in-Children-and-Its](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1222398/)
33. Wagner CL, Greer FR. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. *Pediatrics* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 5];122:1142–52. Available from: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/
34. Ahlfors CE. Benzyl alcohol, kernicterus, and unbound bilirubin. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 5];139:317–9. Available from: <http://www.jpeds.com/article/S002234760118950X/fulltext>
35. Zar T, Graeber C, Perazella MA. Reviews: Recognition, Treatment, and Prevention of Propylene Glycol Toxicity. *Semin Dial* [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 5];20:217–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1525-139X.2007.00280.x>
36. Chandrasekaran S, Patil S, Suthar R, Attri SV, Sahu JK, Sankhyam N, et al. Hyperhomocysteinaemia in children receiving phenytoin and carbamazepine monotherapy: a cross-sectional observational study. *Arch Dis Child* [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 5];102:346–51. Available from: <https://adc.bmj.com/content/102/4/346>
37. Fosphenytoin: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/fosphenytoin-pediatric-drug-information/print?search=fosfenitoin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~50&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&display_rank=1
38. Morton LD. Clinical experience with fosphenytoin in children. *J Child Neurol*. 1998;13.
39. Sheno RP, Timm N, Jones B, Neville K, Foster J, Houck C, et al. Drugs used to treat pediatric emergencies. *Pediatrics* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 11];145:288–92. Available from: [/pediatrics/article/145/1/e20193450/36970/Drugs-Used-to-Treat-Pediatric-Emergencies](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36970/)
40. Phenobarbital: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/phenobarbital-pediatric-drug-information/print?search=fenobarbital&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&display_rank=1
41. Vasquez A, Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Abend NS, Anderson A, Brenton JN, et al. Hospital

- Emergency Treatment of Convulsive Status Epilepticus: Comparison of Pathways From Ten Pediatric Research Centers. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 5];86:33–41. Available from: <http://www.pedneur.com/article/S0887899418302315/fulltext>
42. Tobias JD. Pentobarbital for Sedation During Mechanical Ventilation in the Pediatric ICU Patient. 2000.
 43. Fenfluramine: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/fenfluramine-pediatric-drug-information/print?search=fenfluramine&source=panel_search_result&selectedTitle=2~22&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 44. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016;43:S13–8.
 45. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 5];68:18–34.e3. Available from: <http://www.pedneur.com/article/S0887899416310372/fulltext>
 46. Gabapentin: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/gabapentin-pediatric-drug-information/print?search=gabapentin&selectedTitle=1~146&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_pediatric&source=panel_search_result
 47. Beauvais K, Disson-Dautriche A, Jacquin A, Antoniol C, Martin ML. Gabapentin-induced encephalopathy. *Clinical Neurophysiology*. 2015;126:845–6.
 48. Hui CH, Ka-Chun Leung J, Shek-Kwan Chang R, Shea YF. Reversible dysphagia due to gabapentin-induced jaw myoclonus. 2019 [cited 2024 Feb 5]; Available from: www.cmj.org
 49. Bilgir O, Alan M, Bilgir F, Kebapilar L, Yksel A, Ar Yıldız Y, et al. Gabapentin-Induced Rhabdomyolysis in a Patient with Diabetic Neuropathy. [cited 2024 Feb 5]; Available from: <http://www.naika.or.jp/imindex.html>
 50. Choi MS, Jeon H, Kim HS, Jang BH, Lee YH, Park HS, et al. A case of gabapentin-induced rhabdomyolysis requiring renal replacement therapy. *Hemodialysis International* [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 5];21:E4–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hdi.12458>
 51. Hampton Z, Shahrestani N, Little A. Gabapentin-induced Facial Myoclonus in the Setting of Acute on Chronic Kidney Disease. [cited 2024 Feb 5]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020235s050,020882s035,021129s033lbl.pdf
 52. Parsons KA, Derkits ME. Visual hallucinations associated with gabapentin use. *American Journal of Health-System Pharmacy* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 5];73:631–4. Available from: <https://dx.doi.org/10.2146/ajhp150136>
 53. Rohman L, Hebron A. Acute dystonic reaction caused by gabapentin. *Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 5];46:e89. Available from: <http://www.jem-journal.com/article/S0736467913009347/fulltext>
 54. Souzdalnitski D, Chang AK, Guirguis M. Chorea in a Chronic Pain Patient Using Gabapentin. *Ochsner J* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 5];14:276. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/252599/>
 55. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*. 2017;27:1185–215.
 56. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) | FDA [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>
 57. Norton JW, Professor of Neurology A. Gabapentin Withdrawal Syndrome [Internet]. Vol. 24, *Clinical Neuropharmacology*. 2001. Available from: <http://journals.lww.com/clinicalneuropharmbyBhDMf5ePHKav1zEoum1tQfN4a+kJLhEZgbsIHo>
 58. Immune globulin (Intravenous, subcutaneous, and intramuscular): Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immune-globulin-intravenous-subcutaneous-and-intramuscular-pediatric-drug-information/print?search=imm%C3%BCn%20globulin%20intraven%C3%B6z&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 59. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 6];325:855–64. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776054>
 60. Zaccara G, Giannasi G, Oggioni R, Rosati E, Tramacere L, Palumbo P, et al. Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus. 2017 [cited 2024 Feb 11]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.015>
 61. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol*. 2018;9.
 62. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain*. 1996;119:1067–77.
 63. Tolbert D, Cloyd J, Biton V, Bekersky I, Walzer M, Wesche D, et al. Bioequivalence of oral and intravenous carbamazepine formulations in adult patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56:915–23.
 64. Bertilsson L. Clinical Pharmacokinetics of Carbamazepine. *Clin Pharmacokinet*. 1978;3:128–43.
 65. Carbamazepine: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/>

- carbamazepine-pediatric-drug-information/print?search=karbamazepin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&display_rank=1
66. Tutor-Crespo MJ, Hermida J, Tutor JC. Relative Proportions of Serum Carbamazepine and its Pharmacologically Active 10,11-Epoxy Derivative: Effect of Polytherapy and Renal Insufficiency. *Ups J Med Sci* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 12];113:171–80. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/2000-1967-225>
 67. Shi YW, Min FL, Zhou D, Qin B, Wang J, Hu FY, et al. HLA-A*24:02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *Neurology* [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 12];88:2183. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27454675/>
 68. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM, George AL, Tran E, Berger R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Carbamazepine Dosing. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 12];94:324. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2348365/>
 69. Godwin SA, Burton JH, Gerardo CJ, Hatten BW, MacESE, Silvers SM, et al. Clinical Policy: Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 5];63:247–258.e18. Available from: <http://www.annemergmed.com/article/S0196064413014893/fulltext>
 70. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical Practice Guideline for Emergency Department Ketamine Dissociative Sedation: 2011 Update. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2011 [cited 2024 Feb 5];57:449–61. Available from: <http://www.annemergmed.com/article/S0196064410018275/fulltext>
 71. Ferguson CL, Beckett RD. Intranasal ketamine for treatment of acute pain in pediatrics: A systematic review. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 5];36:476–81. Available from: https://journals.lww.com/pec-online/fulltext/2020/08000/intranasal_ketamine_for_treatment_of_acute_pain_in.22.aspx
 72. Frey TM, Florin TA, Caruso M, Zhang N, Zhang Y, Mittiga MR. Effect of Intranasal Ketamine vs Fentanyl on Pain Reduction for Extremity Injuries in Children: The PRIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 5];173:140. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3439599/>
 73. Alletag MJ, Auerbach MA, Baum CR. Ketamine, propofol, and ketofol use for pediatric sedation. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28:1391–8.
 74. Ketamine: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ketamine-pediatric-drug-information?search=ketamin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&display_rank=1
 75. Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine*. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 5];50:268–78. Available from: <http://www.jpmsjournal.com/article/S0885392415002729/fulltext>
 76. Isojarvi J, Gidal BE, Chung S, Wechsler RT. Optimizing clobazam treatment in patients with Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 5];78:149–54. Available from: <http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525505017307217/fulltext>
 77. Perry MS, Bailey L, Malik S, Gilson C, Kotecha A, Hernandez A. Clobazam for the treatment of intractable epilepsy in children. *J Child Neurol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 5];28:34–9. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073812461943?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
 78. Clobazam: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clobazam-pediatric-drug-information/print?search=klobazam&source=panel_search_result&selectedTitle=2~27&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&display_rank=1
 79. Kamas T, Serdaro E, Yılmaz O, Aydın Kılıç B, Polat BG, Erdo I, et al. The effectiveness and tolerability of clobazam in the pediatric population: Adjunctive therapy and monotherapy in a large-cohort multicenter study. *Epilepsy Res* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 5];184:106963. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106963>
 80. Ng Y tze, Collins SD. Clobazam. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 5];4:138. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17479695/>
 81. Clonazepam: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clonazepam-pediatric-drug-information/print?search=klonazepam&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&source=panel_search_result&selectedTitle=2~131&display_rank=1
 82. Lamotrigine: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/lamotrigine-pediatric-drug-information?search=lamotrijin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~139&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&display_rank=1
 83. French JA, Perucca E, Sander JW, Bergfeldt L, Baulac M, Auerbach DS, et al. FDA safety warning on the cardiac effects of lamotrigine: An advisory from the Ad Hoc ILAE/AES Task Force. *Epilepsia Open* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 6];6:45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37918301/>
 84. Lacosamide: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/lacosamide-pediatric-drug-information?search=lakozamid&source=panel_search_result&selectedTitle=2~35&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&display_rank=1
 85. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia* [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 6];58:933–50. Available

- from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.13716>
86. Verrotti A, Loiacono G, Pizzolorusso A, Parisi P, Bruni O, Luchetti A, et al. Lacosamide in pediatric and adult patients: Comparison of efficacy and safety. [cited 2024 Feb 6]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2012.12.009>
 87. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010;51:958–67.
 88. Newey CR, Le NM, Ahrens C, Sahota P, Hantus S. The Safety and Effectiveness of Intravenous Lacosamide for Refractory Status Epilepticus in the Critically Ill. *Neurocrit Care* [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 6];26:273–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-016-0322-2>
 89. Casas-Fernández C, Martínez-Bermejo A, Rufo-Campos M, Smeyers-Durá P, Herranz-Fernández JL, Ibáñez-Micó S, et al. Efficacy and Tolerability of Lacosamide in the Concomitant Treatment of 130 Patients Under 16 Years of Age with Refractory Epilepsy: A Prospective, Open-Label, Observational, Multicenter Study in Spain. *Drugs R D* [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 6];12:187. Available from: </pmc/articles/PMC3585895/>
 90. Levetiracetam: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/levetiracetam-pediatric-drug-information?search=levetiracetam&source=panel_search_result&selectedTitle=2~115&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 91. Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, Totten AM, Adelson PD, Selden NR, et al. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary. *Clin Neurosurg* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 6];84:1169–78. Available from: https://journals.lww.com/neurosurgery/fulltext/2019/06000/guidelines_for_the_management_of_pediatric_severe.2.aspx
 92. Chau K, Yong J, Ismail K, Griffith N, Liu M, Makris A. Levetiracetam-induced severe acute granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J* [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 6];5:234. Available from: </pmc/articles/PMC4400501/>
 93. Kim J, Shin JW. Levetiracetam-induced thrombocytopenia in a patient with status epilepticus. *Epileptic Disorders* [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 6];19:104–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1684/epd.2017.0889>
 94. Bonastre MTT, Muñoz SP, Boza FM, Gumà Padró J. Neutropenia Secondary to Exposure to Levetiracetam. <https://doi.org/10.5301/tj.5000312> [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 6];101:e145–6. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.5301/tj.5000312?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
 95. Yim SH, Choi YH, Heo K, Cho KH. A case of dyskinesia after levetiracetam administration. *BMC Neurol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 6];19. Available from: </pmc/articles/PMC6862831/>
 96. Lee YY, Ko JH, Chung WH. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by levetiracetam. *Int J Dermatol*. 2014;53.
 97. Bayram AK, Canpolat M, Çınar SL, Tahan F, Gumus H, Kumandaş S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by levetiracetam in a pediatric patient. *Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 6];50:e61–6. Available from: <http://www.jem-journal.com/article/S0736467915010525/fulltext>
 98. Jayashankar S, Munakomi S, Sayeerajan V, Kafle P, Chaudhary P, Thingujam J, et al. Open Peer Review Case Report: Levetiracetam causing acute liver failure complicating post-operative management in a neurosurgical patient [version 1; peer review: 2 approved]. 2019 [cited 2024 Feb 6]; Available from: <https://doi.org/10.12688/f1000research.18198.1>
 99. Van Den Broek MPH, Rademaker CMA, Van Straaten HLM, Huitema ADR, Toet MC, De Vries LS, et al. Anticonvulsant treatment of asphyxiated newborns under hypothermia with lidocaine: efficacy, safety and dosing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 6];98:F341–5. Available from: <https://fn.bmj.com/content/98/4/F341>
 100. Malingré MM, Van Rooij LGM, Rademaker CMA, Toet MC, Ververs TFFT, Van Kesteren C, et al. Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2006 [cited 2024 Feb 6];165:598–604. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-006-0136-x>
 101. Lidocaine (local and regional anesthetic) and (systemic): Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/lidocaine-local-and-regional-anesthetic-and-systemic-pediatric-drug-information/print?search=lidokain&selectedTitle=1~125&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_pediatric&source=panel_search_result
 102. Favié LMA, Huitema ADR, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, et al. Lidocaine as treatment for neonatal seizures: Evaluation of previously developed population pharmacokinetic models and dosing regimen. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:75–84.
 103. Weeke LC, Toet MC, Van Rooij LGM, Groenendaal F, Boylan GB, Pressler RM, et al. Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures: Retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 6];57:233–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.13286>
 104. Pressler RM, Abend NS, Auvin S, Boylan G, Brigo F, Cilio MR, et al. Treatment of seizures in the neonate: Guidelines and consensus-based recommendations—

- Special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2023;64:2550–70.
105. Lorazepam: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/lorazepam-pediatric-drug-information/print?search=lorazepam&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 106. Methylprednisolone: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/methylprednisolone-pediatric-drug-information/print?search=metilprednizolon&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 107. Early Acute Management in Adults with Spinal Cord Injury: A Clinical Practice Guideline for Health-Care Professionals. *J Spinal Cord Med* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 6];31:403. Available from: [/pmc/articles/PMC2582434/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1673744/)
 108. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V, et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 6];173:743–52. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1673744>
 109. Midazolam: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 7]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/midazolam-pediatric-drug-information/print?search=midazolam&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 110. Mula M. The safety and tolerability of intranasal midazolam in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:735–40.
 111. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2001;42:380–6.
 112. van der Vossen AC, van Nuland M, Ista EG, de Wildt SN, Hanff LM. Oral lorazepam can be substituted for intravenous midazolam when weaning paediatric intensive care patients off sedation. *Acta Paediatr* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 9];107:1594. Available from: [/pmc/articles/PMC6120549/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3120549/)
 113. Mayel M, Nejad MA, Khabaz MS, Bazrafshani MS, Mohajeri E. Intranasal midazolam sedation as an effective sedation route in pediatric patients for radiologic imaging in the emergency ward: A single-blind randomized trial. *Turk J Emerg Med* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 9];20:168. Available from: [/pmc/articles/PMC7549517/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3549517/)
 114. Warrington SE, Collier HK, Himebauch AS, Wolfe HA. Evaluation of IV to enteral benzodiazepine conversion calculations in a pediatric intensive care setting. *Pediatric Critical Care Medicine* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 9];19:E569–75. Available from: https://journals.lww.com/pccmjournal/fulltext/2018/11000/evaluation_of_iv_to_ental_benzodiazepine.19.aspx
 115. Fantacci C, Fabrizio GC, Ferrara P, Franceschi F, Chiaretti A. IN drug administration for procedural sedation in children admitted to Pediatric Emergency Room.
 116. Ancora G, Lago P, Garetti E, Merazzi D, Savant Levett P, Bellieni CV, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatr* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 9];108:208–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.14606>
 117. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit [Internet]. 2000. Available from: <http://journals.lww.com/ccmjournal>
 118. Oxcarbazepine: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/oxcarbazepine-pediatric-drug-information/print?search=okskarbazepin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~126&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 119. Martinez W, Ingenito A, Blakeslee M, Barkley GL, McCague K, D'Souza J. Efficacy, safety, and tolerability of oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy and Behavior*. 2006;9:448–56.
 120. Buggy Y, Layton D, Fogg C, Shakir SAW. Safety profile of oxcarbazepine: Results from a prescription-event monitoring study. *Epilepsia*. 2010;51:818–29.
 121. Northam RS, Hernandez AW, Litzinger MJ, Minecan DN, Glauser TA, Mangat S, et al. Oxcarbazepine in infants and young children with partial seizures. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2005 [cited 2024 Feb 9];33:337–44. Available from: <http://www.pedneur.com/article/S0887899405002687/fulltext>
 122. Piña-Garza JE, Espinoza R, Nordli D, Bennett DA, Spirito S, Stites TE, et al. Oxcarbazepine adjunctive therapy in infants and young children with partial seizures. *Neurology*. 2005;65:1370–5.
 123. Kothare S V., Mostofi N, Khurana DS, Mohsem B, Melvin JJ, Hardison HH, et al. Oxcarbazepine Therapy in Very Young Children: A Single-Center Clinical Experience. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2006 [cited 2024 Feb 9];35:173–6. Available from: <http://www.pedneur.com/article/S0887899406001883/fulltext>
 124. Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW, et al. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58:1227–33.
 125. Piracetam: International drug information (concise) - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/piracetam-international-drug-information-concise/print?search=pirasetam&source=panel_search_result&selectedTitle=1~9&usage_type=panel&kp_tab=drug_international&display_rank=1
 126. Dai AI, Demiryürek AT. Effectiveness Oral Theophylline, Piracetam, and Iron Treatments in Children With Simple Breath-Holding Spells. *J Child Neurol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 9];35:25–30.

- Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073819871854?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
127. Sawires H, Botrous O. Double-blind, placebo-controlled trial on the effect of piracetam on breath-holding spells. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 9];171:1063–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-012-1680-1>
 128. Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR, Drumheller CM, Burkholder R, et al. Clinical Practice Guideline: Bell's Palsy. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 9];149:S1–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0194599813505967>
 129. Yoo HW, Yoon L, Kim HY, Kwak MJ, Park KH, Bae MH, et al. Comparison of conservative therapy and steroid therapy for Bell's palsy in children. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 9];61:332. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30462127/>
 130. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 9];96:114. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3484987/>
 131. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 9];2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/268580515/>
 132. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 9];86:465. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/273944/>
 133. Goodin DS. Glucocorticoid treatment of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:455–64.
 134. Prednisolone (systemic): Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prednisolone-systemic-pediatric-drug-information/print?search=prednisolon&source=panel_search_result&selectedTitle=2~145&usage_type=panel&showDrugLabel=true&display_rank=2
 135. Ciriaco M, Ventrice P, Russo G, Scicchitano M, Mazzitello G, Scicchitano F, et al. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4.
 136. Pregabalin: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pregabalin-pediatric-drug-information/print?search=pregabalin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 137. Arnold LM, Schikler KN, Bateman L, Khan T, Pauer L, Bhadra-Brown P, et al. Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatr Rheumatol Online J* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 9];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27327/>
 138. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, et al. Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;64:2008–20.
 139. Primidone: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/primidone-pediatric-drug-information/print?search=primidon&source=panel_search_result&selectedTitle=2~52&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 140. Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P, et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *Journal of Neurology* 2012 260:3 [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 9];260:714–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-012-6628-x>
 141. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*. 2011;10:148–61.
 142. Propofol: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/propofol-pediatric-drug-information/print?search=propofol&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 143. Prabhakar H, Kalaivani M. Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 9];2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/274235/>
 144. Vespasiano M, Finkelstein M, Kurachek S. Propofol Sedation: Intensivists' Experience With 7304 Cases in a Children's Hospital. *Pediatrics* [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 9];120:e1411–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/170538/>
 145. Srinivasan M, Turmelle M, Depalma LM, Mao J, Carlson DW. Procedural Sedation for Diagnostic Imaging in Children by Pediatric Hospitalists using Propofol: Analysis of the Nature, Frequency, and Predictors of Adverse Events and Interventions. *J Pediatr*. 2012;160:801–806.e1.
 146. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 9];41:263–306. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2013/01000/clinical_practice_guidelines_for_the_management_of.29.aspx
 147. Holtkamp M. Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. *Drugs* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 9];78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0859-1>

148. Pyridoxine-Dependent Epilepsy - Symptoms, Causes, Treatment | NORD [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/pyridoxine-dependent-epilepsy/>
149. Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2021;44:178–92.
150. Stockler S, Plecko B, Gospe SM, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, 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.
151. Vitamin B6 (pyridoxine): Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vitamin-b6-pyridoxine-pediatric-drug-information/print?search=pridoksin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
152. Morrow LE, Wear RE, Schuller D, Malesker M. Acute Isoniazid Toxicity and the Need for Adequate Pyridoxine Supplies. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* [Internet]. 2006 [cited 2024 Feb 9];26:1529–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1592/phco.26.10.1529>
153. Trinka E, Steinhoff BJ, Nikanorova M, Brodie MJ. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 12];133:160. Available from: [/pmc/articles/PMC4738453/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743845/)
154. Yamamoto T, Gil-Nagel A, Wheless JW, Kim JH, Wechsler RT. Perampanel monotherapy for the treatment of epilepsy: Clinical trial and real-world evidence. Vol. 136, *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.; 2022.
155. Perampanel: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/perampanel-pediatric-drug-information/print?search=perampanel&source=panel_search_result&selectedTitle=2~18&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
156. Nepal G, Shing YK, Yadav JK, Rehrig JH, Ojha R, Huang DY, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 13];142:449–59. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ane.13291>
157. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 13];73:1342–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2553834>
158. Rituximab (intravenous) including biosimilars: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-pediatric-drug-information/print?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_pediatric&source=panel_search_result
159. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6:576–88.
160. Rufinamide: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rufinamide-pediatric-drug-information/print?search=rufinamid&source=panel_search_result&selectedTitle=2~9&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
161. Kluger G, Haberlandt E, Kurlemann G, Ernst JP, Runge U, Schneider F, et al. First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2010;17:546–8.
162. Brodie MJ, Rosenfeld WE, Vazquez B, Sachdeo R, Perdomo C, Mann A, et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: A randomized placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2009;50:1899–909.
163. Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, Bibbiani F, Mann A, Perdomo C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* [Internet]. 2011 [cited 2024 Feb 9];52:234–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2010.02729.x>
164. Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 12];35:935. Available from: [/pmc/articles/PMC8408078/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34808078/)
165. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2011 [cited 2024 Feb 9];57:1018–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.23124>
166. Sun B, Han T, Wang Y, Gao Q, Cui J, Shen W. Sirolimus as a Potential Treatment for Sturge-Weber Syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 9];32:257–60. Available from: https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/fulltext/2021/02000/sirolimus_as_a_potential_treatment_for.60.aspx
167. Sirolimus (conventional): Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/sirolimus-conventional-pediatric-drug-information/print?search=sirolimus&selectedTitle=1~145&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_pediatric&source=panel_search_result
168. Stiripentol: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/stiripentol-pediatric-drug-information/print?search=stiripentol&source=panel_se

- arch_result&selectedTitle=2~12&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
169. Fisher JL. The anticonvulsant stiripentol acts directly on the GABAA receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology* [Internet]. 2009 [cited 2024 Feb 9];56:190. Available from: [/pmc/articles/PMC2665930/](#)
 170. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, D'Athis P, Vincent J, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: A randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* [Internet]. 2000 [cited 2024 Feb 9];356:1638–42. Available from: [http://www.thelancet.com/article/S0140673600031573/fulltext](#)
 171. Milburn-McNulty P, Panebianco M, Marson AG. Sulthiame monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 9];2021. Available from: [/pmc/articles/PMC8459749/](#)
 172. Tacke M, Borggraefe I, Gerstl L, Heinen F, Vill K, Bonfert M, et al. Effects of Levetiracetam and Sulthiame on EEG in benign epilepsy with centrotemporal spikes: A randomized controlled trial. *Seizure*. 2018;56:115–20.
 173. Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2000;41:1284–8.
 174. Parviainen I, Uusaro A, Kälviäinen R, Kaukanen E, Mervaala E, Ruokonen E. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology*. 2002;59:1249–51.
 175. Tiagabine: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/tiagabine-pediatric-drug-information/print?search=tiagabin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~26&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1](#)
 176. Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, Leppik IE, Schachter SC, Sommerville KW, et al. Tiagabine for complex partial seizures: A randomized, add-on, dose-response trial. *Arch Neurol*. 1998;55:56–62.
 177. Jun JS, Lee ST, Kim R, Chu K, Lee SK. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol*. 2018;84:940–5.
 178. Cantarín-Extremera V, Jiménez-Legido M, Duat-Rodríguez A, García-Fernández M, Valentina Ortiz-Cabrera N, Luz Ruiz-Falcó-Rojas M, et al. Tocilizumab in pediatric refractory status epilepticus and acute epilepsy: Experience in two patients. 2020 [cited 2024 Feb 11]; Available from: [https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577142](#)
 179. Stredny CM, Case S, Sanssevere AJ, Son M, Henderson L, Gorman MP. Interleukin-6 Blockade With Tocilizumab in Anakinra-Refractory Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES). [cited 2024 Feb 11]; Available from: [https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage](#)
 180. Girardin ML, Flamand T, Roignot O, Abi Warde MT, Mutschler V, Vouilleminot P, et al. Treatment of new onset refractory status epilepticus/febrile infection-related epilepsy syndrome with tocilizumab in a child and a young adult. *Epilepsia*. 2023;64:e87–92.
 181. Tocilizumab (including biosimilars): Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/tocilizumab-including-biosimilars-pediatric-drug-information/print?search=tocilizumab&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1](#)
 182. Leung E, Crass RL, Jorgensen SC, Raybardhan S, Langford BJ, Justin Moore W, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Considerations of Alternate Dosing Strategies of Tocilizumab in COVID-19. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2023AD [cited 2024 Feb 11];61:11. Available from: [https://doi.org/10.1007/s40262-021-01092-0](#)
 183. Topiramate: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/topiramate-pediatric-drug-information/print?search=topiramate&source=panel_search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1](#)
 184. Williams L, Garnett WR. Clinical Pharmacology of Topiramate: A Review. *Epilepsia* [Internet]. 2000 [cited 2024 Feb 9];41:61–5. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1157.2000.tb02174.x](#)
 185. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular Pharmacodynamics, Clinical Therapeutics, and Pharmacokinetics of Topiramate. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 9];14:120. Available from: [/pmc/articles/PMC6494007/](#)
 186. Spritzer SD, Bravo TP, Drazkowski JF. Topiramate for Treatment in Patients with Migraine and Epilepsy. *Headache*. 2016;56:1081–5.
 187. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for Migraine Prevention in Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* [Internet]. 2005 [cited 2024 Feb 9];45:1304–12. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1526-4610.2005.00262.x](#)
 188. Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 9];93:500. Available from: [/pmc/articles/PMC6746206/](#)
 189. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, Di Pillo S, Chiarelli F, Grosso S. Topiramate-induced weight loss: A review. *Epilepsy Res*. 2011;95:189–99.
 190. Giannopoulou EZ, Gortner L, Peterlini S, Gottschling S, Yilmaz U, Meyer S. Topiramate-induced nephrolithiasis. *Clin Case Rep*. 2015;3:508–9.
 191. ROSENOW F, KNAKE S, HEBEBRAND J. Topiramate and Anorexia Nervosa. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159:2112-a-2113.
 192. Takeoka M, Holmes GL, Thiele E, Bourgeois BF, Hel-

- mers SL, Duffy FH, et al. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:387–92.
193. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, Sander JWAS. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:659–63.
 194. Valproate: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/valproate-pediatric-drug-information/print?search=valproat&source=panel_search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 195. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 13];49:438–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2007.01429.x>
 196. Yeap LL, Lim KS, Lo YL, Bakar MZA, Tan CT. Valproate-induced reversible sensorineural hearing loss: a case report with serial audiometry and pharmacokinetic modelling during a valproate rechallenge. *Epileptic Disorders* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 13];16:375–9. Available from: https://www.jle.com/fr/revues/epd/e-docs/valproate_induced_reversible_sensorineural_hearing_loss_a_case_report_with_serial_audiometry_and_pharmacokinetic_modelling_during_a_valproate_rechallenge_302328/article.phtml?tab=texte
 197. De Vries L, Karasik A, Landau Z, Phillip M, Kiviti S, Goldberg-Stern H. Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:470–7.
 198. Pignoni A, Mandolini GM, Delvecchio G, Bressi C, Soares JC, Brambilla P. A focus on valproate and cognitive deficits in Bipolar Disorders: A mini-review: Special Section on “Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders” Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. *J Affect Disord*. 2020;261:277–81.
 199. Kim SJ, Jhun BW, Lee JE, Kim K, Choi HY. A Case of Drug-Induced Interstitial Pneumonitis Caused by Valproic Acid for the Treatment of Seizure Disorders. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 13];77:145. Available from: [/pmc/articles/PMC4192314/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24192314/)
 200. Sanoria A, Arora R, Dokania P. Bilateral acute angle closure as presenting feature of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 13];67:1711. Available from: [/pmc/articles/PMC6786175/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316786175/)
 201. Buoli M, Serati M, Botturi A, Altamura AC. The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data. *Drugs RD* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 13];18:1. Available from: [/pmc/articles/PMC5833908/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316786175/)
 202. Guo HL, Jing X, Sun JY, Hu Y hui, Xu ZJ, Ni MM, et al. Valproic Acid and the Liver Injury in Patients with Epilepsy: An Update. *Curr Pharm Des*. 2019;25:343–51.
 203. Vigabatrin: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vigabatrin-pediatric-drug-information/print?search=vigabatrin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~25&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 204. Nielsen JC, Tolbert D, Patel M, Kowalski KG, Wesche DL. Vigabatrin pediatric dosing information for refractory complex partial seizures: Results from a population dose-response analysis. *Epilepsia*. 2014;55:e134–8.
 205. Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, Coriat C, Duboc A, Simonutti M, et al. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin-induced retinal phototoxicity. *Ann Neurol* [Internet]. 2009 [cited 2024 Feb 9];65:98. Available from: [/pmc/articles/PMC2665303/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665303/)
 206. Suzuki Y. Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev* [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 13];23:658–61. Available from: <http://www.brainanddevelopment.com/article/S0387760401003011/fulltext>
 207. Zonisamide: Pediatric drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/zonisamide-pediatric-drug-information/print?search=zonisamid&source=panel_search_result&selectedTitle=1~51&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
 208. Wallander KM, Ohman I, Dahlin M. Zonisamide: Pharmacokinetics, efficacy, and adverse events in children with epilepsy. *Neuropediatrics*. 2014;45:362–70.
 209. Cross JH, Auvin S, Patten A, Giorgi L. Safety and tolerability of zonisamide in paediatric patients with epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2014;18:747–58.
 210. Lehmann HC, Hartung HP, Zu Hörste GM, Kieseier BC. Plasma exchange in immune-mediated neuropathies. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 13];21:547–54. Available from: https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2008/10000/plasma_exchange_in_immune_mediated_neuropathies.7.aspx
 211. Linker RA, Gold R. Use of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in neurological disease. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 13];21:358–65. Available from: https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2008/06000/use_of_intravenous_immunoglobulin_and_plasma.23.aspx
 212. Osman C, Jennings R, El-Ghariani K, Pinto A. Plasma exchange in neurological disease. *Pract Neurol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 11];20:92–9. Available from: <https://pn.bmj.com/content/20/2/92>
 213. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: An update. *J Clin Apher* [Internet]. 2011 [cited 2024 Feb 11];26:261–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jca.20298>
 214. Sheikh Z, Hirsch LJ. A practical approach to in-hospital management of new-onset refractory status epilepticus/febrile infection related epilepsy syndrome. *Vol. 14, Frontiers in Neurology. Frontiers Media S.A.*; 2023.
 215. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytaphe- resis): Complications - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-apheresis-plasma-exchange-or-cytapheresis-complications>
 216. Ketogenic dietary therapies for the treatment of epi-

- lepsy - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ketogenic-dietary-therapies-for-the-treatment-of-epilepsy/print?search=ketojenik%20diyet&source=search_result&selectedTitle=1~77&usage_type=default&display_rank=1
217. Freeman JM, Vining EPG, Kossoff EH, Pyzik PL, Ye X, Goodman SN. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009;50:322–5.
 218. Lambrechts DAJE, de Kinderen RJA, Vles JSH, de Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie HJM. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017;135:231–9.
 219. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:500–6.
 220. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3:175–92.
 221. G Vining EP, Professor of Neurology A, McGrogan RD JB, Hladky BSN HB, Coordinator N, Kriegler S, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Feb 11];44:796–802. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-8749.2002.tb00769.x>
 222. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology*. 2000;54:2328–30.
 223. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EPG. Kidney Stones and the Ketogenic Diet: Risk Factors and Prevention. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073807301926> [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 11];22:375–8. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073807301926?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub+0pubmed
 224. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and Late-onset Complications of the Ketogenic Diet for Intractable Epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2004 [cited 2024 Feb 11];45:1116–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x>
 225. Güzel O, Yılmaz U, Uysal U, Arslan N. The effect of olive oil-based ketogenic diet on serum lipid levels in epileptic children. *Neurological Sciences* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 11];37:465–70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-015-2436-2>