



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

**ÇOCUK NÖROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE 2009-2012 YILLARI ARASINDA  
DİRENÇLİ EPİLEPSİ TANISI ALAN HASTALARIN ETİYOLOJİK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatma ÇETİNKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Mehmet Sait OKAN**

**BURSA-2015**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	34
BULGULAR	37
TARTIŞMA VE SONUÇ	72
KAYNAKLAR	86
TEŞEKKÜR	94
ÖZGEÇMİŞ	95

## ÖZET

Epilepsi tekrarlayan nöbet eğilimi ile karakterize tüm dünyada yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemi olup aynı zamanda çocuklarda en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklardan biridir. Dirençli epilepsi kavramının tanımlanması hala tartışma konusudur. En az iki yıl epilepsi nedeni ile takip edilen, üç ve daha fazla antiepileptik ilacı tek tek veya kombinasyonlar halinde ve etkin serum seviyesinde almasına rağmen, son üç ay içinde ortalama her ay nöbet geçiren hastalar dirençli epilepsili hastalar olarak kabul edildi.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji polikliniğine Ocak 2009 ve Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran dirençli epilepsili hastaların muhtemel risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Veriler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğinde epilepsi tanısı almış, en az iki yıldır izlemde olan 01.01.2009–31.12.2012 tarihleri arasında takip edilen hastaların dosyaları incelenerek elde edildi.

Çalışmaya dirençli grup ve iyi kontrollü grup olmak üzere 2 hasta grubu dahil edildi. Dirençli grupta 125 ve iyi kontrollü grupta 120 tane olmak üzere toplam 245 hasta çalışmaya dahil edildi. Vakaların 120'si (%49) kız, 125'i (%51) erkek çocuktan oluşmaktaydı. Değerlendirilen epilepsi hastalarının yaş aralığı 1 ile 18 yıl arasında değişmekte olup median değer 8,3 (1-18) yıl olarak bulundu. Dirençli grubun yaş ortalaması 7,8 yıl ( $\pm 4,7$ ), iyi kontrollü grubun yaş ortalaması 9 yıl ( $\pm 4,8$ ) olarak değerlendirildi. Hastaların izlem sürelerine bakıldığında 3,5-14,8 yıl (ortalama  $7,4 \pm 2,1$ ) arasındaydı.

Çalışmamızda dirençli epilepsi için risk faktörlerini ilk nöbetin bir yaş altında görülmesi, nöromotor gelişim geriliğinin olması, başvuru anında sık nöbet geçirmesi (her gün), nöbet tipinin üçten fazla olması, mikrosefali, hidrosefali, mental retardasyon ve serebral palsi varlığı, birden fazla status epileptikus öyküsünün olması veya geçirmesi olarak belirledik.

Dirençli gruptaki hastalar uzun süre nöbet geçirmeye devam ettiklerinden ve çok sayıda ilaç kullandıklarından, bunların sonucunda tıbbi, sosyal ve ekonomik boyutlarının ağır olduğu görülmektedir. Ayrıca ilaç yan etkilerinin ve sık nöbet geçirmeye bağlı davranış ve psikolojik problemlerin görülme riski yüksektir. Bu nedenle hangi hasta grubunun tıbbi tedaviye iyi yanıt vermeyeceği hastalığın erken dönemde tahmin edilebilirse diğer hastalardan farklı olarak bu hasta grubuna erken yeni kuşak antiepileptik kullanımı, vagal sinir uyarımı, ketojenik diyet, uygun vakalara epilepsi cerrahisi gibi değişik tedavi yöntemleri daha erken uygulanabilir.

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

## SUMMARY

### **EVALUATION OF PATIENTS WHO HAD INTRACTABLE EPILEPSIA DIAGNOSIS IN PEDIATRIC NEUROLOGY DEPARTMENT BETWEEN 2009-2012**

Epilepsia, characterized by tendency to recurrent convulsion, is a globally common and important health problem which at the same time is one of the most frequent neurological disorders in children. The definition of intractable epilepsy is still controversial. The children who were followed for epilepsy for 2 years, who were given three or more antiepileptic in combination or separately but had seizures in three months although effective serum concentration was achieved and who had at least one seizure in every month were accepted as intractable epilepsy patients.

The aim of this study was to define the risk factors of the intractable epilepsy patients who admitted to Uludag University Faculty of Medicine Department of Pediatric Neurology Polyclinic between January 2009 and December 2012.

The data were obtained from the records of the epilepsy patients who were followed up at least for two years in the Uludag University Faculty of Medicine Department of Pediatric Neurology Polyclinic between January 2009 and December 2012.

Two patient groups such as intractable group and well-controlled group were included in the study. There were total 245 patients whom of 125 were in intractable group and 120 were in well-controlled group. There were 120 female (49%) and 125 male (51%) patients. The epilepsy diagnosis of the patients were 1-18 years (mean, 8,3). The follow-up period of the patients were 2,1–13,9 years (mean 6,9±2,6y). The intractable epilepsy diagnosis of the patient's age were mean 7,8 (±4,7y) and it was mean 9 (±4,8y) in well-

controlled group. The follow-up period of the patients were 3,5–14,8 years (mean  $7,4 \pm 2,1$ y).

The risk factors for intractable epilepsy in our study were found as follows: diagnosed before one year, neuromotor development delay, frequent seizure at admission (every day), had seizures more than three types, had microcephaly, hidrocephaly, mental retardation and cerebral palsy, had or history of status epilepticus one more than.

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

**Key words:** Childhood epilepsies, intractable epilepsy, risk factors

## GİRİŞ

Epilepsi tekrarlayan nöbet eğilimi ile karakterize tüm dünyada yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemi olup aynı zamanda çocuklarda en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklardan biridir (1).

İnsanlık tarihinin başlangıcından beri Tanrı tarafından gönderilen tehlikesi büyük bir hastalık olarak bilinmektedir. İsa'nın nöbet geçiren bir çocuğa şifa vermesiyle İncil'de, Shakespeare'nin Othello'su gibi karakterler ile edebiyatta yerini almıştır. Ayrıca Dostoyevski ve Van Gogh gibi büyük sanatçıları hastalığı olması açısından tarihte yansımaları olmuştur (2-3).

Hipokrat yirmi beş asır önce epilepsinin organik bir nedeni olduğunu öne sürmesine rağmen yaklaşık bir asır öncesine kadar insanların bu hastalığa karşı tutumlarında büyük bir değişiklik olduğu görülmemiştir. Şeytanın vücudu ele geçirmesi ile ilgili boş inanışlar tanı ve tedavi açısından güçlülere yol açmıştır. Ancak, aşırı cinselliğin nöbetlere yol açtığı düşüncesi ilk antikonvülsan ilacın keşfiyle sonuçlanmıştır. Geçici cinsel işlev kaybına yol açtığı bilinen bromid, 1850'lerde ilk kez epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Bromidin etkili bir antikonvülsan olduğu anlaşılrsa da yan etkileri nedeni ile kullanımı kısıtlı olmuştur (4).

Epilepsi tıp terminolojisinde ilk kez İbn-i Sina tarafından tanımlanmış olup "Epileptik nöbet beyinden kaynaklanır, duyuların kaybı ve düşme olur" şeklinde tarif edilmiştir. Aynı zamanda eski çağlarda kötü ruhlarla bağlantılı mukaddes bir hastalık olarak tarif edilmiştir. Epilepsi tedavisinde, kurban kesme, bağış, dua, dini ayinler, türbe ziyareti, kutsal obje kullanma (zincir, kolye, şapka), fitoterapi (kedi otu, ayı gülü, beyaz şeytan otu, kınakına, güzel avrat otu) gibi yöntemler kullanılmıştır. Akşemsettin (1390-1459) epilepsi için müzik tedavisi (Rast makamı) uygulamış olup, özel ilaç hazırlamış ve uygulamıştır. Epilepsi terimini İbn-i Şerif "Epilepsi gözlerin tutulması, organların kenetlenmesi" şeklinde tariflemiş ve tedavisinde afyon kullanmıştır. Şerafettin Sabuncuoğlu (1385-1470) epilepside ilk kez cerrahi tekniklere dikkat çekmiştir. Yine Paracelsus (1493-1541) epilepsinin mistik bir

hastalık değil, organik bir hastalık olduğunu, hayvanların da epilepsisi olabileceğini, hastalığın ortadan kalkmayacağı ancak semptomların önlenebileceği konusuna dikkat çekmiştir.

Epilepsi teriminin Yunanca tutma, yakalama anlamlarına gelen  $\epsilon\pi\lambda\alpha\mu\beta\alpha\nu\epsilon\rho\nu$  "epilambanein" kelimesinden türediği bilinmektedir. Bu kelimenin iki anlamı olduğu düşünülmektedir. Birincisi bu hastalığın şeytanların yakalaması sonucunda saldırı, atak, hamle şeklinde geliştiği inancıdır. Epileptik nöbetler özellikle hastaların bilinçlerinin kaybolduğu vücutlarının sarsıldığı ve sanki başka biri tarafından kontrol ediliyormuşçasına hareket ettiği durum olarak yorumlanmıştır. İkinci anlamı olan yakalamak ise aniden gelişen, hastaya nöbet ve sonrası olaylardan kaçma şansı vermeden yakalayan hastalık olarak yorumlanmıştır (3,5-9).

Epilepsi tanımı tarihte ilk kez 1874 yılında Jackson tarafından "epilepsi; gri maddenin zaman zaman ortaya çıkan ani, aşırı hızlı ve lokal boşalmaları" şeklinde yapılmıştır (10). Klinik ayrımlarını yapmak zor olsa da bu tanımın modern epileptik fenomenleri aydınlatmanın temeli olduğu düşünülmektedir. 1920 yılında elektroensefalogram (EEG) kullanımı ile epileptik nöbetler daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (11). Gibbs ve ark. (12). EEG ile epilepsi tiplerini Grandmal, psikomotor, petitmal şeklinde sınıflandırmışlardır. Penfield ve Jasper (13) "epileptik odağın anatomik başlangıç ve epilepsi hastalarının cerrahi gereksinimlerini" açıklamışlardır.

Lennox; elektroklinik sınıflama (14,15) yaparak epileptik nöbetleri:

- Petitmal triadı (saf petitmal, myoklonik, atonik)
  - Konvulsif triad (jeneralize, fokal, jaksonien)
  - Temporal lob triadı (otomatik, subjektif, tonik fokal, otonomik)
- olarak tanımlamıştır.

Gastaut (16,17): Fokal veya jeneralize ayrımı, EEG bulguları, yaş, etyoloji ve anatomik bölgeye göre sınıflama yapmıştır. Aynı zamanda epileptik nöbet ile epileptik sendrom arasındaki farkı vurgulamıştır.

Dünya Sağlık Örgütüncü epilepsi; birçok etyolojik nedenin yol açtığı kronik serebral fonksiyon bozukluğunda görülen tekrarlayıcı nöbetler şeklinde tanımlanmaktadır. Görülme sıklığı çocuk ve adolesanlarda 50-100 /100,000



civarında olmakla birlikte bu populasyonun %4-10 kadarı adolesan döneme kadar en az bir kez nöbet geçirmektedir. Tüm dünyada en az 50 milyon insanı etkilemekte olup bunların yaklaşık %80'i gelişmekte olan ülkelerdedir ve bu ülkelerde insanların %80-90' ı ya yetersiz tedavi görmekte ya da hiç tedavi görmemektedir (3,5-9,18-20).

Nöbet ve epilepsi terimleri farklı kavramlar olup birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Epilepsi teriminin tam olarak karşılığı "nöbet" değildir ancak "nöbet hastalığı" denilebilir. Nöbetler bulgudur, fakat epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler nöronların anormal, istemsiz, zaman sınırlı ritmik deşarjlarından kaynaklanan paroksizmal semptomlarıdır. Konvülsiyonlar, nöbet esnasında oluşan kas kasılmalarını ifade eder. Tüm nöbetler konvülsif olarak yorumlanmamalıdır. Konvülsiyonlar sürekli (tonik) veya kesintili (klonik) istemsiz kas kontraksiyonları ile giden atakları ifade eder. Tetikleyici faktörlerin varlığında oluşan ve rekürrens göstermeyen nöbetler konvülsiyon olarak kabul edilmektedir. Epilepsi konvülsiyonların belli bir paroksizm içinde tekrarlaması durumudur. Epileptik nöbetler; az ya da çok yaygın bir serebral nöron grubunun anormal veya aşırı aktivitesi ile ortaya çıkan geçici klinik olaylardır. Uygun koşullarda normal insan beyninin epileptik nöbet yaratabilme kapasitesine sahip olduğu bilinmekte olup özellikle çocuklarda merkezi sinir sistemi dışından kaynaklanan birçok değişiklik epileptik nöbetleri uyandırabilir (9,21-28).

### **Epilepsi epidemiyolojisi:**

Nöbet çocukluk çağının en sık karşılaşılan ve en çok korkulan nörolojik bozukluklarından biridir. Yaşamı boyunca bir kişinin nöbet geçirme olasılığı %9, epilepsi tanısı alma olasılığı ise %3 iken toplumdaki epilepsi prevalansı %1 olarak bildirilmektedir (29).

Dünya üzerinde 10,5 milyon etkin epilepsi tanısı olan çocuğun bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu da dünya genelindeki epilepsi nüfusunun %25'ini oluşturmaktadır (30). Her yıl yeni tanı alan hastaların %80'den fazlası gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır (30). Toplum temelli çocukluk çağı

başlangıçlı epilepsi çalışmalarında yıllık görülme sıklığı oranlarının gelişmekte olan ülkelerde 100,000'de 61-124, gelişmiş ülkelerde ise 100,000'de 41-50 arasında değiştiği saptanmıştır (30). Görülme sıklığı yaşamın ilk yılında 100,000'de 150 iken, 9 yaşından sonra 100,000'de 45-50'ye düşer.

Toplum sıklık çalışmaları 15 yaş altı çocukların %1-1,7 oranında en az bir tetiklenmiş nöbet geçirdiklerini, %0,7-0,8 oranında nöbetlerin tekrarladığını ortaya koymaktadır (31,32). Sıklık oranları Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1000'de 3,6-6,5 arasında değişirken, Afrika ve Latin Amerika çalışmalarında 1000'de 6,6-17 arasında değişmektedir (30).

Ağırlıklı olarak bir çocukluk çağı hastalığı olan epilepsinin görülme sıklığı ve yaygınlığının, ortalama yaşam süresinin uzun olduğu gelişmiş ülkelerde ileri yaşta artış gösterdiği dikkati çekmiştir. Bu ülkelerde yapılan çalışmalarda epilepsi sıklığı iki kalıplı bir dağılım göstermiştir (33). Çocukluk yaş grubunda ise epilepsinin yaygınlık oranı 1-7 yaş grubunda, 7 yaş üzeri hastalara göre daha yüksektir (29). Türkiye'ye ait epilepsi yaygınlık çalışmaları sınırlı sayıdadır. Ankara'dan yapılan bir çalışmada yaygınlık 1000'de 7,39 saptanmış olmakla birlikte o çalışmada nöbet sınıflaması çok net yapılmamıştır (29). Ankara'da yapılan diğer bir çalışmada ise yaygınlık oranı 1000'de 8,8 saptanmıştır (34). İstanbul'un kırsal bir bölgesi olan Silivri'de yapılan çalışmada ise yaygınlık 1000'de 10,2 saptanmıştır (33). En yüksek yaygınlık oranı 1000'de 16,7 ile 0-6 yaş arası Trabzon'lu çocuklarda yapılan çalışmada tespit edilmiştir (35).

Serdaroğlu ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan en geniş çalışmada, epilepsi yaygınlığının %0,8 olduğu, görülen nöbetlerin %55,2'sinin jeneralize, %39'unun odak ilişkili olduğu ve %5,8'inin tanımlanamayan gruba girdiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada yaş, yaşanan yer, doğum şekli, doğum yeri, sosyal ve ekonomik durumun epilepsi gelişiminde ciddi etkiye sahip olmadığı buna karşılık erkek cinsiyetin, zamanından önce ve zamanından sonra doğum öyküsünün epilepsi riskini arttırdığı tespit edilmiştir (29).

Türkiye'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından 1995 yılında çocuklarda nörolojik hastalıkların prevalansının araştırıldığı 559 çocuk hastanın alındığı çalışmada epilepsi prevalansı %0,9 olarak bulunmuştur (36). Yine Türkiye'de 0-16 yaş çocukları içeren başka bir çalışmada epilepsi prevalansı %0,8 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada epilepsisi olan çocuklarda erkek/kız oranı 1,4 olarak saptanmıştır (29).

Her yıl 150.000 çocuk tetiklenmemiş ilk nöbet atağını geçirmekte ve bu çocukların 30,000 kadarında nihayetinde epilepsi gelişmektedir. Dünya çapında on beş yaşın altında olan epilepsi hastaları tüm epileptik popülasyonun %25'ini kapsamaktadır (37).

İrklar arasında epilepsinin görülme sıklığı açısından bir farklılık izlenmemiştir (38). Cinsiyete bağlı görülme sıklığı farklılıkları belirgin olmamakla beraber özellikle erişkin topluluklarda yapılan bazı çalışmalarda erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (39).

Popülasyon bazlı çok sayıda çalışmada epilepsi ile ilgili spesifik etiyolojik risk faktörleri tanımlanmakla birlikte vakaların %70'inde herhangi bir sebep bulunamamıştır (40,41).

Epilepsi ile ilgili risk faktörleri epilepsi gelişim sıklığıyla ilişkili olup, yaşamın ileri dönemlerinde görülen epilepsi ile çocukluk çağı epilepsilerinin risk faktörleri arasında farklılık mevcuttur (42). Çocukluk çağı epilepsi risk faktörleri arasında kafa travması (43,44) perinatal hipoksi (45,46) konjenital yapısal bozukluklar, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu (47,48) ve febril konvülsiyonlar (49,50) sayılabilir. Bilindiği üzere febril konvülsiyon geçiren çocukların yaklaşık %3'ünde ileri dönemde epilepsi gelişmektedir (51).

Epilepsi etiyolojisinde genetik faktörlerin katkısı son zamanlarda çok daha iyi anlaşılmıştır (52). Ülkemizde de yaygın olan akraba evliliği, epilepsi dahil monogenik resesif hastalıkların insidansında artışa neden olabilmektedir (53).

Epilepsi düşük eğitim durumu, işsizlik, düşük gelir gibi sosyal ve ekonomik olumsuzluklarla bağlantı taşımaktadır (54-55). Bu bağlamda sosyal ve ekonomik açıdan yeterli seviyede olmayan aile ve ülkelerde epilepsi sıklığının daha fazla ortaya çıkabileceği hipotezi öne sürülebilir (56). Az

sayıda epidemiyolojik çalışmada epilepsi prevalansı ile sosyal faktörlerin bağlantısı doğrulanmıştır. Ancak sosyoekonomik faktörlerle epilepsi insidansı arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılamamıştır (57).

### **Epilepsi patofizyolojisi:**

Beyin, milyarlarca nörondan oluşan, çok karmaşık bir yapıdır. Mevcut nöronal ağda eksitator ve inhibitör özellik taşıyan mekanizmalar dengeli olarak çalışmaktadır. Nöbet durumunda eksitator ve inhibitör güçlerin dengesi eksitasyon lehine bozulmaktadır. Bu duruma eksitator yapıların, artmış deşarjı sonucunda baskın hale gelmesi yol açabileceği gibi inhibitör deşarjların etkisinin azalması da neden olabilmektedir. Sonuçta ani olarak hipereksitabilite ortaya çıkmaktadır ve bu eksitasyon hipersenkron şeklinde sürmektedir. Gama-aminobütirik asit (GABA) beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. Glutamat ise beyindeki ana eksitator nörotransmitterdir. Çeşitli reseptörler aracılığıyla etki eden bu nörotransmitterleri salgılayan nöronlardan başlayarak, etki ettikleri reseptörler ve reseptör aktivasyonu sonrasında hücre zarında ve içinde meydana gelen ve çeşitli proteinlerin aracılık ettiği olaylara kadar birçok noktada defekt bulunabilmektedir. Sonuç olarak defektif GABAerjik mekanizma inhibisyonun azalmasına; artmış glutamaterjik mekanizmalar ise eksitasyonun artmasına neden olarak dengenin eksitasyon lehine bozulmasına yol açmaktadır. Bu mekanizmalar sonucunda nöronların membran potansiyelleri bozulmakta, bu nöronlar normalden daha kolay depolarize olmakta, bir başka deyişle nöronda deşarj ve eksitasyon eşiği düşmektedir (58,59).

### **Epilepside sınıflama:**

Nöbetler temel olarak parsiyel ve jeneralize nöbet olmak üzere iki ana sınıfta incelenirler. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE-International League Against Epilepsy) epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırmasını ilk kez 1981 yılında yapmış, epilepsi ve epileptik

sendromları ise 2010 yılında tekrar gözden geçirerek sınıflandırmıştır(60). Amaç, tanımlamanın tüm epilepsi türlerini kapsamı, her konvülsiyonun bir epilepsi olmadığı, epilepsi ile epileptik konvülsiyonun birbirinden ayırt edilmesi gereğinin açıkça belirlenmesi ve sonuçta antiepileptik tedavinin daha bilinçli yapılmasını sağlamaktır. Epileptik nöbetlerin sınıflandırması aşağıda belirtilmiştir.

## **ILAE' ye göre epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması (60)**

### **Bebeklik Ve Çocukluk Çağının İdyopatik Fokal Epileptik Sendromları**

Bening infantil nöbetler

Santro-temporal dikenlerle giden bening çocukluk çağı epilepsisi

Erken başlangıçlı çocukluk çağı bening oksipital lob epilepsisi

(Panayiotopulos tipi)

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

### **Ailesel Fokal Epilepsiler**

Selim ailesel yenidoğan nöbetleri

Selim ailesel süt çocuğu nöbetleri

Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi

Ailesel temporal lob epilepsisi

Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi

### **Semptomatik Fokal Epilepsiler**

Limbik epilepsiler

Hipokampal skleroz ile giden mezial temporal lob epilepsisi

Özgül etiyolojilere bağlı mezial temporal lob epilepsisi

Diğer tipler

Neokortikal epilepsiler

Rasmussen sendromu

Hemikonvülsiyon-hemipleji sendromu

Diğer tipler

Bebeklik döneminin yer değiştiren parsiyel nöbetleri

## **İdyopatik Generalize Epilepsiler**

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

## **Refleks Epilepsiler**

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

## **Epileptik Ensefalopatiler**

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

## **İlerleyici Miyoklonik Epilepsiler**

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

## **Epilepsi Tanısını Gerektirmeyen Epileptik Nöbetler İle Giden Durumlar**

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

Epileptik nöbetler genel olarak generalize ve fokal olmak üzere iki temel gruba ayrılmıştır (61). Parsiyel veya fokal nöbetler genellikle tek bir serebral hemisferdeki sınırlı sayıdaki nöronun aktivasyonu ile başladıktan sonra ya lokalize kalır ya da beyin boyunca yayılır (generalizasyon). Generalize nöbetler ise her iki serebral hemisferde birden nöron aktivasyonu ile başlayarak ilk andan itibaren yaygın olarak seyrederek (62,63).

Sınıflamada kullanılan "Semptomatik" terimi, nedeni bilinen anlamında kullanılmıştır. Kriptojenetik terimi de olayın nedeninin bilinmediğini ancak semptomatik olma olasılığının olabileceğini belirtir. Tüm çabalara rağmen bugüne kadar hiçbir sınıflama yeterince tatmin edici olmamıştır. Ancak bir kişideki nöbet tipinin tanımlanması tedavinin planlanması ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir.

Parsiyel başlangıçlı nöbetler, beraberinde generalize nöbetler olsun olmasın en sık görülen nöbet tipidir ve hastaların %60'ında görülür (64). Yüksek prevalansın yanı sıra parsiyel epilepsinin prognozu generalize epilepsiden daha kötüdür (63,64).

## **Epileptik Nöbetlerin Uluslararası (ILAE) Sınıflaması (60)**

### **I. Parsiyel (Lokal, Fokal) Nöbetler:**

#### **A. Basit Parsiyel Nöbetler: (Bilinç bozukluğu yoktur)**

1. Motor semptomlu nöbetler
2. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler

3. Otonomik semptom veya bulguları olan nöbetler
4. Psikişik semptomlu nöbetler.

### **B. Kompleks Parsiyel Nöbetler (Bilinç bulanıklığı vardır)**

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

### **C. Sekonder Generalize Olan Parsiyel Nöbetler:**

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

## **II. Generalize Nöbetler (Konvülsif veya Nonkonvülsif)**

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

## **III. Sınıflandırılmayan Epileptik Nöbetler**

### **I. Parsiyel (Lokal, Fokal) Nöbetler**

Bir serebral hemisferin lokal bir bölgesindeki nöronların elektriksel boşalmaları sonucu ortaya çıkan, klinik ve elektroensefalografik bulgusu anatomik lokalizasyonla ilgili olan nöbetlerdir. Nöbet sırasında bilinç değişikliği olup olmamasına göre ikiye ayrılır. Bilinç değişikliği olmazsa basit parsiyel nöbet, bilinç değişikliği olursa kompleks parsiyel nöbet olarak sınıflandırılır. Parsiyel bir nöbet yayılmadan sonlanabilir, korteksin diğer bölgelerine yayılabilir veya elektriksel boşalmaları yaygınlaşarak generalize nöbete dönüşebilir. Parsiyel nöbetler, generalize nöbete dönüşürse tam bilinç kaybı olur (65,66).



## **A. Basit Parsiyel Nöbetler:**

### **1. Motor semptomlu nöbetler:**

#### **a) Fokal motor nöbetler:**

Motor alandaki elektriksel boşalımların başladığı yere göre, vücudun herhangi bir kısmından başlayabilirler. Sıklıkla bir yüz yarısından, ağız kenarından, bir elden özellikle de başparmaktan başlar. İstemsiz kasılmalar, sıçramalar şeklindedir (sıklıkla klonik kasılma şeklinde). Lokalize kalabildiği gibi bir sırayı takip ederek yayılabilirler. Bu duruma "Jacksonien march" denir. Bazen vücudun yarısına yayılabilir. Nöbetler genellikle birkaç dakika sürer. Uzun süren nöbetlerden sonra, tutulan ekstremitelerde, dakikalar nadiren saatler süren kuvvet azlığı olabilir. Buna Todd paralizisi denir (67-69).

#### **b) Versif nöbetler:**

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

#### **c) Fonator nöbetler:**

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

#### **d) Postural nöbetler:**

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

### **2. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler:**

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

nöbete dönüşebilir. Bu tür nöbetler psikosomatik yakınmalarla ve geçici iskemik ataklarla karışabilir.

Özel duysal nöbetlerden visüel (görsel) semptomlu olanlar oksipital korteksten kaynaklanırlar. Primer veya assosiyasyon korteksinin tutuluşuna göre, değişik görsel semptomlar ortaya çıkabilir. Tutulan korteksin karşı görme alanında parlayan ışık, şimşek çakması veya skotomlar en sık rastlanan semptomlardır. Manzara veya figuratif hallüsinasyonlar da olabilir. Objeler olduğundan yakın veya uzakta, olduğundan büyük veya küçük görülebilir.

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

Olfaktör semptomlar genellikle hoşta gitmeyen kötü kokuların algılanması şeklindedir. Girus uncinatus'tan başlayan nöbetlerde görülür.

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

Vertiginöz semptomlu nöbetlerde kısa süreli baş dönmesi atakları, boşlukta yüzyormuş gibi olma duygusu şeklinde ataklar görülebilir. Temporal operkulumdan kaynaklananlarda subjektif yakınmalar hâkimdir.

Paryetal operkulumdan kaynaklananlarda ise subjektif semptomlara ek olarak, atak sırasında denge bozukluğu, sendeleme ve düşme de görülebilir (67-69).

### **3. Otonomik semptom veya bulguları olan nöbetler:**

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

#### 4. Psişik semptomlu nöbetler

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

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

\*Kognitif belirtiler bir semptomdan ziyade epileptik kişilerin karakteri gibi belirerek yanılıya yol açabilir. Depersonalizasyon, dış dünyayı gerçek değilmiş gibi algılama. \*Affektif belirtiler: korku, öfke, endişe, şiddet duyguları. Çocuklarda geniş bir semptom tablosu olarak karşımıza çıkar. Bu tür davranışlar bazen otistik görünüm dahi kazanabilir.

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

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

#### **B. Kompleks Parsiyel Nöbetler:**

Basit parsiyel nöbetlerden ayıran en önemli özelliğı, nöbet sırasında bilinç değişikliği (genellikle bilinç bulanıklığı şeklinde) olmasıdır. Bilinç değişikliği nöbetin başlangıcında veya nöbet basit parsiyel şeklinde başlayıp, kompleks parsiyel nöbetlerde olduğı gibi ileri dönemde gelişebilir. Bu nöbetlerin çoğı temporal lob kaynaklıdır. Limbik sistemin yanısıra neokortikal yapıları da tutarlar. Elektriksel boşalımların karşı taraf hipokampusa yayılması ile birlikte bilinç kapanır. Kompleks parsiyel nöbetler daha seyrek olarak frontal lob kökenli olabilirler.

Klinik tablo çok değişik olabilir. İktal fenomen psişik, motor, otonomik ve sensoriyel belirtilerle seyredebilir.

Epileptik aktivite temporo-okcipital bölgeden başlırsa visuel semptomlar, temporoparyetal bölgeden başlırsa somatik semptomlar, superior temporal bölgeden başlırsa odituar semptomlar, girus uncinatus başlırsa olfaktor semptomlar, insula veya periinsular bölgeden başlırsa gustatuar semptomlar, superior temporal (operkular) bölgeden başlırsa vertiginöz semptomlar ortaya çıkar. Epileptik aktivite hipokampus ve amigdaloïd kompleksi içine alırsa agnozik illüzyonlar (deja vu, jamais vu) ve rüya hali (dreamy state) tablosu görülür (70).

Sıklıkla bilinç bulanıklığı ile birlikte olan psikomotor otomatizma görülür. Otomatizma bilincin sislenmesi sırasında ortaya çıkan, az veya çok koordine istemsiz hareketlerdir. Otomatizmalar nöbet sırasında veya nöbetten sonra görülebilir ve genellikle bunları amnezi takip eder. Postural fonksiyonlar genellikle iyi korunmuştur, düşmeler enderdir. Otomatik hareketler sırasında hasta ayakta durmaya veya yürümeye devam edebilir. Kompleks parsiyel nöbetlerin süresi 30 saniye ile birkaç dakika arasında değişir (genellikle bir dakikadan fazladır) (66).

El hareketleriyle birlikte olan otomatizmalar, kural olarak epileptik aktivite ile ipsilateral taraftadır. Ele geçen bir obje ile oynama, giyinme veya soyunma, amaçsız koşma, gülme (gelestik epilepsi) nisbeten sık rastlanan bazı otomatizma tipleridir. Adversif baş ve göz hareketleri ile distonik postür (epileptik aktivitenin karşı tarafında) sık görülen motor fenomenlerdir. Taşikardi, hipertansiyon, pupil dilatasyonu, salivasyon, yüzde kızarma veya solma gibi otonomik belirtiler de oldukça sık görülür (67,68).

Kompleks parsiyel nöbetler içinde en sık görüleni amigdala-hipokampal orijinli nöbetlerdir (meziyal temporal nöbet). Bu nöbetlerin başlangıcında hastaların iyi tanımlayamadıkları yabancı bir duygu, yaşantısal hallüsinasyonlar ve illüzyonlar olabilir. Anksiyete ve korku şeklinde affekt değişikliklerine sıkça rastlanır. Bunu kısa süreli dona kalma (starring) ve ardından otomatizmalar (en sık oroalimenter= yutkunma, yalanma, çiğneme gibi) izler. Ayrıca yükselen epigastrik his ile bulantı, karın ağrısı, mide barsak

hareketlerinde artma, lakrimasyon ve salivasyon gibi otonomik belirtiler nöbete eşlik edebilir. Ek olarak yüzde solukluk veya kızarma, pupil dilatasyonu, öğürme gibi otonomik belirtiler de görülebilir.

Frontal lobtan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetler daha kısa sürelidir. Çabuk generalize olurlar. Ardı sıra nöbetler (küme şeklinde) daha sık görülür. Postiktal konfüzyon olmaz. Tonik veya postural motor belirtiler (yüzüstü dönme, bacaklarda pedal çevirme şeklinde hareketler) ve vokalizasyon (en çok öğürme şeklinde) siktir. Frontal lobtan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetler, psikojenik nöbetlerle sıklıkla karışır. Uzun süreli video-EEG monitorizasyonu ile ayırıcı tanı yapılması çok değerlidir. Otomatizma absans nöbetleri sırasında da görülebilir. Ancak absans nöbetleri ani başlangıçlı ve daha kısa sürelidir (çoğu 20 saniyeden az). Absans nöbetlerinde duraklama, bir noktaya bakma, göz kapaklarında miyokloni şeklinde titremeler siktir. Ender olarak oral otomatizmalar veya ellerde otomatik hareketler (komplike absanslarda) görülebilir. EEG ayırıcı tanıda çok yardımcıdır (66-69).

## **II. Generalize Nöbetler :**

### **A. Absans nöbetleri (petit mal) :**

Esas olarak çocukluk çağı nöbetleridir. Sıklıkla nöbetleri 4-8 yaş arasında başlar. Büyük çoğunluğunda nöbetler pubertede sona erer veya sıklığı azalır. Bazen de generalize tonik-klonik nöbetlere (grand mal) dönüşebilir. Çok kısa süreli nöbetlerdir. Süre birkaç saniye ile bir dakika arasında değişir. En sık 5–20 saniye sürelidir. Kısa süreli olmasına karşın, bir gün içinde çok sayıda tekrarlayabilir (bazen 40–50 kez). Başlangıç anidir. Yapılmakta olan aktivite aniden durur, hasta boş bakışlı hareketsiz hale gelir (dona kalma). Gözler yukarı doğru kayabilir. Bu sırada sorulara cevap vermez. Uzun süren nöbetlerde tam bir bilinç kaybı olmaksızın, sadece konfüzyona giren hasta, az çok otomatik bir davranışı sürdürebilir. Bu tür basit absanslar sırasında postural tonüs korunduğu için düşme olmaz (71).

Yukarıda özetlenen basit absanslar dışında başka klinik belirtilerin eşlik ettiği kompleks absans nöbetleri de vardır. Klonik komponentli kompleks absanslar sırasında, göz kapaklarında, ağız köşesinde veya diğer kaslarda

miyoklonik jerkler vardır. Otomatizma ile giden kompleks absanslarda yutkunma, yalanma veya giysilerle oynama gibi otomatik el hareketleri görülebilir. Tonik ve atonik belirtili kompleks absanslar daha enderdir. Absans nöbetlerine de otonomik belirtiler eşlik edebilir. Birlikte generalize tonik klonik (GTK) nöbetler görülebilir. 10–12 yaş dolayında görülen juvenil absansta GTK nöbetler daha sık görülür (71).

Basit absanslarda EEG'de 3 Hz bilateral senkron ve simetrik diken-dalga kompleksi görülmesi tipiktir (71). Kompleks absanslarda ise irregüler diken dalga deşarjları, multiple diken-dalga de şarjları görülür. Absanslarda deşarjlar hiperventilasyona çok duyarlıdır. Bir kısmında fotosensitivite de görülür (72).

### **B. Miyoklonik Nöbetler:**

Miyokloni kas gruplarının, istem dışı, ani ve hızlı sıçrama tarzında olan kasılmalarıdır. Sadece yüzde, gövdede bir veya birkaç ekstremitede veya generalize olabilirler. Aslında normal kişilerde de ani ses veya ışık uyarını ile ortaya çıkan sıçrama veya irkilmeler bir tür miyoklonik kasılmalardır. Ayrıca yine normal kişilerde uykuya dalarken ortaya çıkabilen sıçramalar absans ve tonik-klonik nöbetlerle birlikte olabilir. Miyoklonus; epilepsi dışında birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Miyoklonik epilepsi nöbetleri ise ekstremitelerde özellikle üst ekstremitede hakim ani, çok kısa süreli, fleksiyon veya ekstansiyon şeklinde kasılmalarla karakterizedir. Kasılmalar tek veya tekrarlayıcı olabilir. Senkron veya asenkron olabilirler. Uykuya dalarken ve uyanırken daha sık görülürler (72).

Miyoklonik epilepsiler arasında en sık görüleni 6p-15q kromozomlarına bağlı (73) genetik geçişli olan juvenil miyoklonik epilepsidir (JME). Bu hastaların birinci derece akrabalarında yaklaşık %5,5 oranında aynı epilepsi görülmektedir (74). Üst ekstremitelerde daha belirgin, sıçrama, irkilme şeklindeki kasılmalar, alt ekstremiteleri de tutarsa, ani kısa süreli düşmeler görülür. Uykusuz geçen bir gecenin sabahında miyoklonik kasılmaların (jerk) artması oldukça tipiktir. Hastaların yarısından çoğunda generalize tonik- klonik nöbetler (GTK) eşlik eder. Bazen GTK nöbetler miyoklonik jerklerden yıllar sonra ortaya çıkar. EEG'de zemin aktivitesinin

normal olması, kısa süreli generalize dikenler ile multiple diken-dalga komplekslerinin ortaya çıkması oldukça tipiktir. Fotik uyarı ile de şarjların aktive olması (fotosensitivite) de sık görüldü ğünden parlak ışıklı uyaranlardan kaçınmaları konusunda hastalar uyarılmalıdır (72).

### **C. Tonik Nöbetler:**

Klonik faz olmadan, hastanın saniyeler süren opistotonus postürü almasıdır. Bu sırada genellikle gözler yukarı kayar, masseter kasının kasılmasına bağlı olarak dişler kilitlenir ve siyanoz görülebilir. Özellikle çocukluk çağındaki epilepsilerde ve uykuda ortaya çıkarlar. Tutulan kaslara göre sınıflandırılırlar (tonik aksiyel, aksorizomelik vs.). EEG'de düşük amplitüdü hızlı aktivite veya 10 Hz'lik ritmik aktivite (recruiting ritm) görülür. Unilateral tonik nöbetler daha ender olup, nöronal hipereksitabilite durumlarında (hipokalsemi vs) ve değişik merkezi sinir sistemi hastalıklarında görülür (72).

### **D. Klonik Nöbetler:**

Hemen sadece çocuklarda görülen bir konvülziyon türüdür. Generalize klonik kasılmalar, tonik fazın olmadığı generalize epilepsilerde görülebilir. Klonik konvülziyonları myoklonilerden amplitüd ve frekansına göre ayırdedilebilir. Kloniler genelde ekstremitelerde görülür, yüzde kloniler çok enderdir. Şayet yüzde kloni görülürse her zaman bilinç bulanıklığı ile beraberdir. EEG bulgusu myoklonilere çok benzer. Sık olarak mültipl diken, yavaş dalgalar ve 10/sn. gelen dalgalar görülür. Bazen vücudun bir yarısında bir veya iki ekstremitede, fokal kalabilir. Ardı sıra fokal sıçramalar şeklinde olabilir. Klonik nöbetler çocuklarda, özellikle süt çocuklarında daha sık görülür. Tonik fazın kısa sürdüğü tonik-klonik konvülziyonlarla karışabileceği gibi myoklonik konvülziyonlarla da karışabilir (72).

### **E. Atonik Nöbetler:**

Atonik nöbetlerde ani tonus kaybı sonucu dizler bükülür, baş ve gövde öne eğilir, ani düşmeler olur (75,76). Akinetik nöbetler ise ani hareketsiz kalma şeklindeki nöbetlerdir. Bu tür nöbetler daha çok Lennox-Gastaut sendromu olan çocuklarda görülür (70). Bu tür nöbetlerde genellikle

bilinç kaybı olmaz, olursa da çok kısa sürelidir. Hasta düşmenin ardından hemen yerden kalkar.

#### **F. Tonik-Klonik Nöbetler**

Generalize tonik-klonik nöbetler grand mal nöbet olarak da adlandırılır, en ağır ve en çok bilinen nöbet tipidir. Bu çeşit nöbetler primer olarak başlayabildiği gibi (primer generalize nöbet), basit veya kompleks parsiyel tipteki nöbetlerin yayılmasıyla oluşabilir (sekonder generalize nöbet). Generalize tonik-klonik nöbetlerden önce bazen huzursuzluk, sinirlilik, baş ağrısı gibi prodromal belirtiler görülebilir. Ayrıca parsiyel nöbetleri izliyorsa motor, duysal veya psişik semptomlar nöbetin hemen öncesinde gelebilir(aura). Nöbet başlarken hasta çığlık şeklinde ani bir ses çıkarabilir (epileptic cry). Bu ses, akciğerlerdeki havanın, kapalı olan pilika vokalisler arasından basınçla çıkması sırasında duyulur. Bu sırada tüm çizgili kasların ani ve tonik kasılması sonucunda hasta yere yıkılır, yaralanabilir. Kol ve bacaklar gerilir, gözler bir tarafa deviye olabilir, baş-boyun geriye doğru kasılabilir veya bir yana doğru dönebilir. Çoğu kez dişlerini sıkar, dilini veya dudağını ısırabilir. Solunum baskılandığından siyanoz oluşabilir. Salivasyon veya köpük görülebilir. Tonik faz ortalama 10-20 saniye sürdükten sonra klonik hareketler ve hırıltılı solunum başlar. Kasılmalar azalır, gevşeme dönemleri arttıkça klonik hareketler giderek azalır. Klonik dönem ortalama 40-60 saniye kadar sürer. Bu sırada mesane ve anal kontrolün ortadan kalkması nedeniyle idrar daha seyrek olarak da dışkı inkontinansı olabilir. Klonik kasılmaların bitmesinden sonra hasta derin bir uykuya dalabilir veya konfüzyon ve ajitasyon gösterebilir (postiktal dönem). Bu dönem dakikalar, nadiren saatlerce sürebilir. Nöbet parsiyel motor şeklinde başlayıp generalize olmuşsa, bir ekstremitede veya vücudun bir yarısında kuvvet azlığı oluşabilir. Todd paralizi denen bu durum dakikalarca nadiren saatlerce sürebilir. Generalize tonik-klonik nöbetlerden sonra hasta yorgunluk, bitkinlik, baş ağrısı ve kas ağrılarında şikayet eder. EEG'de tonik fazda yaygın ve senkron diken deşarjları görülür. Klonik fazda dikenler yavaş dalgalarla kesilir. Postiktal dönemde EEG'de yaygın yavaşlama görülür. Yavaşlamanın



bir hemisferde veya hemisferin belirli bir bölgesinde hakimiyet göstermesi, nöbetin fokal başlangıçlı olduğunun göstergesi olabilir (77)

## **Fizyopatolojisi**

Fokal nöbetler tek taraflı anormal hareketler veya duyularla şekillenirler; kimi zaman da serebral hemisferlerin bazı spesifik bölgelerinin patolojik uyarılması sonucu stereotipik davranış özellikleri şeklinde ortaya çıkabilirler. Bu nöbetler çoğunlukla gri cevheri etkileyen skatris, tümör, arteriovenöz malformasyonlar veya yerel inflamasyon gibi anatomik olarak sınırları belirli lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkarlar. Generalize nöbetler ise en azından kısa süreli bilinç kaybının eşlik ettiği bilateral motor anormalliklerle kendini gösterirler. Ya yaygın olarak beyin hücrelerinin hipereksitabilite eğiliminde olduklarına ya da merkezi yerleşimli subkortikal uyarıcı mekanizmaları etkileyen derin epileptojenik bir anomalinin varlığına işaret ederler. Bazen fokal başlayan nöbetler bu aktiviteyi iki taraflı olarak önbeyne yayarak generalize bir nöbetin ortaya çıkmasına neden olurlar. Epileptik boşalmalar genellikle frontal loblar, medial temporal loblar (limbik sistem), diensefalik retiküler formasyon ve daha nadir olarak da oksipital loblar gibi beynin belirli bölgelerinden kaynaklanırlar.

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

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

1. İyonik iletide bir bozukluğa yol açabilecek intrinsik nöronal membran ve moleküler kanal değişiklikleri; (voltaja bağımlı Na<sup>+</sup> kanalları)

2. İnhibitör nörotransmitterlerde yetersizli ğe ya da eksitator olanlarda fazlalığa yol açacak anormal nörotransmitter sentezi; (GABA ve Glutamat)

3. Nöronların ve glial hücrelerin iyon pompalama ve repolarizasyonlarını düzenleyen genetik kontrollü hücre içi enzim yetersizliği. Ancak bunların hiçbirisi tam olarak kanıtlanamamıştır.

Nöbetlerin süresi genellikle birkaç saniye ile birkaç dakika arasında değişebilir ve nöbet sırasında karşılaşılan bulgular nöbet odağının fonksiyonel anatomisini yansıtır. Nöbetler ve etkilerini birkaç döneme ayırarak incelemek olasıdır: "Aura" veya ilk hissedilen semptom nöbetin başladığı anatomik bölgeyi işaret eder. Bunun ardından nöbetin kendisi gelir ve daha sonra bunu postiktal (nöbet sonrası) dönem izler. Postiktal dönem çoğunlukla birkaç dakika bazen saatlerce, nadiren de günlerce sürebilir. Bu sırada baş ağrısı, uyku hali ve fokal nörolojik bozukluklar olabilir (78,79).

## **Tedavi**

Geçmişte ateşli veya ateşsiz ilk nöbet sonrasında antiepileptik ilaç tedavisi başlanması önerilirdi (80). Bunun nedeni tek nöbeti olan çocuğun nöbetlerinin tekrarlayacağı, kısa sürse bile beyne zarar vereceği ve giderek dirençli hale geleceği düşünceydi (81). Oysa bugün bu varsayımların geçersiz olduğu kabul edilmektedir. Eldeki bilimsel veriler, nöbetin gelecekte yeni nöbet oluşumunu artırmayacağı (82), pek çok epileptik çocuğun nöbetlerinin kendiliğinden duracağı ve kısa nöbetlerin akut nörolojik bir olay olmadığı sürece nadiren beyin hasarı yapacağını göstermiştir (80,83).

Epilepsi tanısını koymadan önce gerçek nöbet ile nöbeti taklit eden durumlar birbirinden ayırt edilmeli, nöbet ise etiyolojik faktör tesbit edilmeli, klinik sınıflama yapılmalı, EEG bulguları doğru bir şekilde değerlendirilmeli;

eğer tedavi başlamak için gerekli şartlar oluştu ise hastaya uygun antiepileptik ajan uygun dozda başlanmalıdır (84).

Tedaviye başlama kararı alınırken hastanın yaşı, nöbet tipi, komorbid faktörler ve nöbetin tekrarlama riski göz önünde bulundurulmalıdır (85). Benzer etyolojiye sahip hastaların genetik olarak sorgulanması gerekir (86). Tek nöbetten sonra genellikle hiçbir çocukta tedavi başlatılmamalıdır. Ancak bu çocuklarda iki yıl içerisinde genel olarak nöbetin tekrarlama riski %40–50 civarındadır. Bu nedenle bu grup çocukları konvülsiyon tekrarı açısından yüksek ve düşük riskli diye ayırtmak, yüksek riskli hastalara ilaç başlamak gerekmektedir. Yüksek riskli gruptaki hastalarda nöbetin tekrarlama oranı %80–90 civarındadır(87). Bu gruptaki hastaları; ciddi nörolojik bozukluğu olanlar, kompleks parsiyel nöbet geçirenler, EEG’de epileptik bulgusu olanlar şeklinde sıralanabilir. Düşük riskli gruptaki hastalarda ise nöbetin tekrarlama oranı %30 civarındadır. Bu gruptaki hastalar ise nörolojik muayenesi normal olanlar, generalize tonik-klonik nöbet geçirenler ve EEG’si normal olan hastalar olarak sıralanabilir. İkinci nöbet sonrası ise iki yıl içinde nöbetin tekrarlama riski %80–90 civarındadır. Bu nedenle ikinci nöbet sonrası genellikle tedavi başlanmalıdır. Ancak İki nöbet arasındaki süre bir yıldan daha uzun ise, hasta rolandik epilepsi tanısı almış ise, nöbet sadece aura şeklinde belirmişse, nöbet sadece basit parsiyel şeklinde ise ilaç başlanmasında acele edilmeyebilir.

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

Tedaviye her zaman tek ilaç ile başlanır. Tedavi süresince belirli aralıklarla verilen ilacın yan etkileri ve kan düzeyinin saptanması gerekir.

Özellikle ilacın etkisiz olduğu veya iki ilacın bir arada kullanıldığı durumlarda bu önemlidir. Kombine tedavide ilaç etkileşimini bilmek önemlidir. Uzun süreli tedavide ilaçların yan etkileri göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle belirli aralıklarla ilacın yan etkisine göre laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır.

Genel olarak iki yıl ve üzeri nöbeti olmayan hastalarda ilaç ile remisyon sağlanma olasılığı çok yüksektir (87).

Tedaviye başlandıktan sonra 2-4 yıl nöbet geçirmeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması gerekir. Böyle bir yaklaşımla %70 oranında başarı sağlanmaktadır. Tedavinin 5 yıla kadar uzun devam edilmesinin bu başarı oranını etkilemediği gösterilmiştir (88) İlaç kesiminde EEG'de patolojinin varlığı nöks için risk oluşturmaktadır (89).

Ortalama iki veya dört yıl konvülsiyon geçirmeyen hastalarda ilaç yavaş yavaş azaltılıp kesilebilir. İlacın kesilmesi en az üç ay, ortalama altı ay – bir yıl sürmelidir. İlaç kesildikten sonra nöbet tekrarlama oranı %20–25 iken, bu tekrarın %70–80'ni ilk yıl içinde olmaktadır (90).

Tedaviye başlamadan önce hastalık hakkında aile ile ayrıntılı ve yeterli zaman verilerek konuşulmalı, bilgi verilmelidir. Tanının tam olarak netleşmediği durumlarda hastalığın epilepsi olarak aileye bildirilmesi ailede korku ve endişe yaratabileceği için dikkatli olunmalıdır. Verilen ilaçların etkilerinin başlamasının 10-15 günü bulabileceği aileye söylenmelidir. Ayrıca epileptik hastaların yaşam tarzı düzenli olmalı, bu çocuklar her türlü aşırıktan ve uykusuzluktan uzak tutulmalıdır.

### **Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar: (89)**

#### **1. Karbamezepin**

Bu ilaç jeneralize tonik-klonik ve parsiyel nöbetlerin tedavisinde etkilidir. Karbamazepin fenitoin gibi sodyum bağımlı kanalları bloke ederek depolarizasyon bağımlı kalsiyum alımını azaltarak nöronların tetiklenmiş ardı sıra ateşlenmelerini azaltır. Özellikle tedavinin ilk 3 ayı boyunca önemli lökopeni ve hepatotoksisite nadiren oluşabilir. Bu nedenle bu dönemde tam kan sayımı ve AST ve ALT seviyelerine aylık olarak bakılmalıdır, ancak karaciğer fonksiyon test sonuçları ve rutin kan sayımı normal olmasına rağmen ciddi idiyosenkrazik ilaç reaksiyonu oluşabilir. Daha sonraki

laboratuvar testleri yan etkilere ait belirti ve bulguların varlığında yapılır. Eritromisin ve karbamazepin birlikte dikkatle kullanılmalıdır, çünkü iki ilaç karaciğerde metabolizma için yarışır. Plazma karbamazepin konsantrasyonu fenitoin, fenobarbital ve valproik asitle düşer. Karbamazepinin aktif metaboliti olan karbamazepin 10,11-epoksit özellikle ilaç rejimine valproik asit eklendiğinde karbamazepin ilaç seviyeleri terapötik düzeyde olsa da toksisiteye neden olabilir. Bu ilacın yan etkisi olarak hiponatremi de bildirilmiştir.

## **2. Fenobarbital ve Primidon**

Bunlar nispeten güvenilir antikonvülzanlardır. Özellikle jeneralize tonik-klonik nöbetlerde faydalıdır. Ancak çocukların yaklaşık %25'inde bu ilaçlarla önemli davranış değişiklikleri olur. Ayrıca fenobarbitalin uzun süreli tedavi alan çocukların bilişsel performansını kötü yönde etkileyebileceği yönünde kanıtlar vardır. Valproik asit fenobarbitalin metabolizması ile çakışır ve fenobarbitalin plazma seviyesini artırarak rutin günlük dozlarda toksisiteye neden olur. Fenobarbital GABA reseptörleri üzerine etkilidir. Klor kanalının açık kalma süresini uzatır. Plazma yarı ömrü 48-150 saattir. Primidonun plazma yarı ömrü 10-21 saattir.

## **3. Fenitoin**

Sodyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir. Fenitoin primer ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler, parsiyel nöbetler ve status epileptikusta kullanılır. Plazma yarı ömrü 7-24 saattir. Fenitoinin birçok ilaçla etkileşimi vardır. Birlikte kullanıldığı antikonvülzanların düzeyini artırabilir veya azaltabilir.

## **4. Valproik asit**

Geniş spektrumlu bir antikonvülzandır. Voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eder ve kalsiyuma bağlı potasyum iletkenliğini artırarak etki gösterir. Eliminasyon yarı ömrü 6-16 saattir. Bu ilaç birçok nöbet tipinde kullanılır, bunlar arasında jeneralize tonik-klonik, absans, atipik absans ve miyoklonik nöbetler yer alır. Nadiren davranış değişikliğine neden olur ama hafif gastrointestinal rahatsızlık, alopesi, tremor, hiperfaji yapabilir. Valproatın nadir ama ciddi olan iki yan etkisi Reye benzeri sendrom ve geri dönüşümsüz

hepatotoksitedir. Çocukların küçük bir grubunda ilerleyici letarji ve koma ile serum amonyağında artış ve serum karnitin seviyelerinde düşüş görülür. Valproik asit karnitin metabolizmasını bloke edebilir, bu hastalarda bilinç durumunda değişiklik olur. Valproik asitin kesilmesi birkaç gün içinde düzelme ile sonuçlanır. İki yaşından küçük olan ve sebebi bilinmeyen nöbeti olan çocuklarda valproik asit tedavisine başlamadan önce altta yatan metabolik hastalığa yönelik tarama testleri yapılmalıdır.

### **5. Vigabatrin**

GABA transaminaz reseptörüne bağlanarak GABA seviyelerini artırır ve nörotransaminasyonun inhibisyonuna neden olur. İlaç özellikle tuberosklozu olan infantil spazmlı çocukların tedavisinde etkilidir. Vigabatrin ayrıca kontrolü güç nöbetlerde ek ilaç olarak kullanılır. Plazma yarı ömrü 5-8 saattir. Vigabatrin plazma fenobarbital ve fenitoin seviyelerinde düşüşe neden olabilir. Görme alanında daralma yaptığı da bildirilmiştir.

### **6. Okskarbazepin**

Etki mekanizması açısından karbamazepine benzer. Erişkin ve çocuklarda parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak faydalıdır. İlacın yarı ömrü 2 saattir. Karbamazepine karşı alerjik reaksiyonu olan hastaların %30 unda okskarbazepine karşı da reaksiyon olur. Hiponatremi hastalarının %2,5'inde görülür.

### **7. Etosüksimid**

Antikonvülzan etkisini talamokortikal devre ile ilişkili kalsiyum kanallarını bloke ederek gösterir. Etosüksimid tipik absans epilepsi tedavisinde etkilidir ve yarılanma ömrü 60 saattir. Fenobarbital veya pirimidon ile birlikte kullanıldığında etosüksimid bu antikonvülzanların serum seviyelerini düşürebilir.

### **8. Lamotrijin**

Bir fenotiyazin bileşenidir. Kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak kullanılır. Lennox-Gestaut sendromu ve jeneralize absans nöbetleri olan bazı çocuklarda monoterapide de etkilidir. Farmakolojik çalışmalar ilacın nöronal membranları stabilize etmek ve glutamat başta olmak üzere nöronal salınımı inhibe etmek üzere, voltaja hassas sodyum

kanalları üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 22-37 saattir. Sık görülen yan etkiler arasında bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, diplopi ve ataksi yer alır. Hastaların yaklaşık %3'ünde makülopapüler cilt döküntüsü görülür. Steven-Johnson sendromu, anjiyoödem veya toksik epidermal nekrolizis nadiren oluşur. Özellikle valproat ile birlikte kullanıldığında genellikle tedavinin ilk ayında görülür. Bu cilt hastalıkları ölümcül olabileceğinden antikonvülzan hemen kesilmelidir.

### **9. Gabapentin**

Dirençli kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbeti olan hastalarda kullanılır. Etki mekanizması nöronal membranlara ilacın bağlanması (glutamat sinapsları) ve beyin GABA döngüsünü artırması üzerindedir. Gabapentinin plazma yarı ömrü 5-7 saattir. İlaç gastrointestinal kanaldan hızla absorbe olur. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve metabolize olmaz. Gabapentinin önemli bir ilaç etkileşimi yoktur. Doza bağlı merkezi sinir sistemi yan etkileri nispeten yoktur. On iki yaş ve üzeri çocuklarda tavsiye edilir.

### **10.Topiramet**

Antikonvülzan etkisini voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek gösterir. Bu ilaç sekonder jeneralize olan veya olmayan dirençli kompleks parsiyel nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılır. Eliminasyon yarı ömrü 21 saattir. Fenitoin, karbamazepin ve valproik asit topiramatin konsantrasyonunu azaltabilir.

### **11.Levetirasetam**

Etki mekanizması bilinmemektedir. Parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak kullanım endikasyonu vardır. Plazma yarı ömrü yaklaşık 8 saattir.

### **12.Zonisamid**

Parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak faydalıdır ve miyoklonik sendromlar için de yararlı olabilir ama etki mekanizması belli değildir. Tek ilaç olarak yarı ömrü 60 saattir; karaciğerde metabolize edilen ilaçlarla birlikte kullanıldığında yarı ömrü 30 saate iner. Zonisamid renal taş oluşumuna da neden olur.

### **13.Tiagabin**

Tiagabin nöroinhibitör nörotransmitter olan GABA'nın nöronal ve glial hücrelere alımını bloke ederek nöbet aktivitesini inhibe eder. Bu ilaç kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak etkilidir.

### **14.Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)**

İnfantil spazm tedavisinde tercih edilir. Doz ve tedavi süresi kesin değildir.

### **15.Benzodiazepinler:**

Benzodiazepinler antikonvülzan aktivitesini özel bir GABA kısmına bağlanıp klor kanalının açılma sıklığını artırarak gösterir. İntravenöz diazepam ve lorazepam gibi ilaçlar status epileptikusun başlangıç tedavisinde kullanılır. Rektal diazepam jelin çocuklarda akut tekrarlayan nöbet ataklarını durdurmak için etkin ve güvenli bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Klonazepam Lennox-Gastaut sendromu, miyoklonik, akinetik ve absans nöbetlerin tedavisinde faydalıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 18-50 saattir. Klonazepam birlikte kullanıldığında serum fenitoin konsantrasyonunu artırabilir ve diğer merkezi sinir sistemi depresanı ilaçlarla birlikte kullanıldığında merkezi sinir sistemi depresyonunu artırır. Nitrazepam miyoklonik nöbetlerin tedavisinde faydalıdır. Eliminasyon yarı ömrü 18-57 saattir. İlaç diğer depresan ilaçlarla birlikte kullanıldığında merkezi sinir sistemi depresyonunu artırabilir. Klobazam kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak endikedir. Yarılanma ömrü 10-30 saattir. Klobazam birlikte kullanıldığında karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve valproik asitin serum ilaç seviyelerini artırabilir.

### **16.Ketojenik Diyet**

Özellikle kompleks miyoklonik epilepsi ile ilişkili tonik-klonik konvülsiyonları olan çocuklar için inatçı nöbetlerin tedavisinde kullanılmalıdır. Bu diyet ayrıca pirüvat dehidrogenaz eksikliği ve glukoz taşıyıcı protein eksikliği olan bebeklerde primer tedavide kullanılır. İki yaş altında epilepsisi olan bebeklerde güvenilir ve etkin gibi gözükmemektedir. Diyet, karbonhidrat ve protein miktarını kısıtlar ve kalorinin çoğu yağdan alınır. Diyet yiyeceklerle



dolu olduğu ve hazırlanması zaman aldığı için her aile tarafından kabul edilmez. Bazı çocuklar daha serbest bir ketojenik diyete cevap verir. Bu diyete önceki diyetin yüksek yağ içeriği için orta zincirli trigliseritler kullanılır. Ketojenik diyetin etki mekanizması bilinmemekle birlikte ketoz sonucu yükselen beta hidroksibütirat ve asetoasetat seviyelerine bağlı antikonvülzan etki görüldüğü yönünde bazı deliller bulunmaktadır. Ketojenik diyetle valproik asit kullanımı kontrendikedir, çünkü hepatotoksisite riski artar.

Antiepileptik ilaca yanıt vermeyen dirençli epilepsili hastalarda ketojenik diyetin yanı sıra, İntravenöz İmmünglobulin (IVIG), prednisolon tedavisi, bitkisel tedavi gibi alternatif tedavilerin denenebileceği bildirilmiştir. Ayrıca epilepsi cerrahisi, vagal sinir uyarımı, kök hücre terapisi, gen terapileri diğer alternatif tedavi yöntemleri arasında sayılabilir (91).

### **Epilepsi Cerrahisi**

Epilepsi cerrahisi ilaç tedavisine dirençli epilepsi ve cerrahi olarak tedavi edilebilir bir epilepsi sendromunun olması durumunda uygulanır. Bu girişimin hedefleri:

- 1) Nöbet kontrolünde iyileşme sağlanması, ideal olarak nöbetlerin ortadan kaldırılması
- 2) Yan etkilerin en alt seviyeye indirmesi
- 3) Yaşam kalitesinin daha iyi hale getirilmesidir (92).

Epilepsi cerrahisinin elektif bir uygulama olması dolayısıyla yaşam kalitesi ve nöbet kontrol beklentisi özellikle yüksek olmaktadır.

Epilepsi cerrahisinin etkinliği ve güvenliğinin, farmakoterapi ile karşılaştırılması için 'American Academy of Neurology' ile birlikte 'American Epilepsi Society' ve 'American Association of Neurological Surgeons' tarafından kritik bir değerlendirme yapılmış ve bu pratik kılavuz klinik kullanımına sunulmuştur (93).

Bu konu ile ilgili literatürler 1990 yılından bu yana sistematik olarak analiz edilmiştir. Temporal lob epilepsisi nedeni ile cerrahi tedavi uygulanmış hasta grubunda randomize ve kontrollü olarak yürütölen çalışma sonucunda cerrahi tedavi sonuçlarının, medikal tedaviye göre belirgin üstünlüğü ortaya konmuştur (94). Burada cerrahi grupta randomize edilen hastaların bir yıl

sonraki kontrollerinde nöbetlerin ortadan kalkması %58 oranında iken aynı dönemde medikal tedavi grubunda %8 olarak saptanmıştır. Bu sayede cerrahi uygulanan hastaların yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme oluşmuş ve sosyal bütünleşme oranları yükselmiştir. Cerrahi mortaliteye rastlanmamış olup, cerrahi morbidite çok düşük olarak saptanmıştır. Bu sonuçlardan dolayı komisyon tedaviye dirençli temporal lob epilepsileri olan hastaların cerrahi tedavi öncesi epilepsi cerrahisi uygulanan merkezlere epilepsi cerrahisi değerlendirmesi için tanısal amaçlı olarak sevk edilerek incelenmesini önermektedir. Ekstratemporal bölgeden kaynaklanan epilepsisi olan hastalarda böyle bir nihai karar verilmemiştir (93).

### **Dirençli Epilepsi**

Epilepsi tekrarlayan nöbet eğilimi ile karakterize tüm dünyada yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemi olup aynı zamanda çocuklarda en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklardan biridir (1). Bu çocukların büyük bir kısmında tek antiepileptik ilaçla, daha az bir kısmında çoklu antiepileptik ilaçla nöbet kontrolü sağlanırken diğerlerinde ise çoklu antiepileptik ilaç kullanmasına rağmen nöbet kontrolü sağlanamamaktadır. İşte bu çoklu antiepileptiklere rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan vakalar dirençli epilepsi grubunu oluşturmaktadır.

Literatürde yer alan çalışmalarda tedaviye dirençli epilepsinin konsensusa varılmış bir tanımına rastlanmamaktadır. Farklı çalışmalarda uygulanan tedavi yöntemi, ilaçların sayısı ve süresi ile nöbetlerin sıklığı ve gözlem süreleri arasında geniş farklılıklar görülmektedir (95 -97). Bu duruma hasta popülasyonundaki çeşitlilik ve epilepsi sendromunun heterojenik özellikleri sebep olmaktadır. Epilepside direnç gelişimine neden olabilecek bir takım etmenler olduğu düşünülerek bunların etkilerini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Bu etmenler arasında:

- Cinsiyet
- Başlama yaşı
- Nöbet tipi

- Tanıdan önceki ve tanı sonrası ilk altı aydaki nöbet sıklığı
- Önceki ateşli nöbet öyküsü
- Yenidoğan nöbeti
- Aile öyküsü
- Etiyoloji
- Motor gerilik
- Zeka geriliği
- Nörogörüntüleme anormalliği
- Status epileptikus öyküsü
- Özgün epileptik sendrom varlığı
- Birden fazla nöbet tipinin birlikteliği
- EEG anormalliği
- Davranış problemi sayılabilir (99-101).

Çocuklarda dirençli epilepsinin eşlik ettiği hastalıklar Tablo-1' de görülmektedir (101).

**Tablo-1: Çocuklarda dirençli epilepsinin eşlik ettiği hastalıklar**

### **Epileptik sendromlar**

- Ohtahara sendromu
- Erken myoklonik ensefalopati
- İnfantil dönemde fokal nöbetlerin eşlik ettiği epilepsi
- West sendromu
- Dravet sendromu
- Lennox-Gastaut sendromu
- Myoklonik astatik epilepsi
- Devamlı ve uykuda diken dalga ile seyreden epileptik ensefalopati

### **Yapısal**

- Konjenital malformasyonlar: Lizensefali, Neuronal heterotopi, Polimikrogri ve Şizensefali, Fokal kortikal displazi, Hemimegalensefali, Holoprosensefali
- Nörokutanöz Sendromlar: Tuberoskleroz, Sturge Weber sendromu, Hipomelanozis, Incontinentia pigmenta, Epidermal nevus sendromu
- Enfeksiyon/İnflamasyon: meninjit /ensephalit, Rasmussen ensefaliti, Hipoksik iskemik ensefalopati
- Stroke
- Tümörler: Disembriyoplastik Nöroepitelyal tümör (DNET), ganglioglioma, düşük gradeli astrositoma, hipotalamik hamartom
- Mezengial temporal skleroz

### **Metabolik**

- Antiquitin eksikliği (Piridoxin bağımlı epilepsi)
- Biotinidaz eksikliği
- GLUT1 eksikliğiyle giden sendrom
- Kreatin eksikliği
- Serin biyosentezinde eksiklik
- Organik asidemiler
- Üre siklus defekti
- Aminoasidopatiler
- Peroksizomal hastalıklar
- Non-ketotik hiperglisinemi
- Molibden kofaktör eksikliği, sulfat oksidaz eksikliği
- Alpers Sendromu gibi mitokondriyal hastalıklar

- Menkes hastalığı
- GABA nörotransmitter defekti
- Konjenital glikolizasyon defekti
- Progresif myoklonik epilepsi
- Hashimoto ensefalopatisi

### Genetik

- Kromozomal: 1p36 delesyonu, 4p sendromu, Ring kromozom 14 ve 20, Inv dup 15 sendromu, Down sendromu, Angelman sendromu
- Sendromik : Pitt Hopkins sendromu, Mowat Wilson sendromu, PEHO sendromu
- Spesifik genler: MeCP2, CDKL5, FOXP1, SLC25A22, SPTAN1, STXBP1, ARX, KCNJ11, SCN1A, SCN1B, SCN2A

### Diğerleri

- Ateşle ilişkili epilepsi: Febril enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu (FIRES), idiopatik hemiconvüziyon-hemipleji sendromu
- Autoimmün epilepsiler: NMDA, VGKC complex, GAD
- Refleks epilepsiler
- Konnektif doku bozuklukları
- -----

GAD Glutamik asit decarboksilaz; NMDA N-metil-d-aspartat; PEHO, Ödemle giden progressif ensefalopati, hipsaritmi ve optik atrofi sendromu; VGKC Voltaj bağımlı potasyum kanalı

Yapılan tüm çalışmalarda etiyoloji en güçlü prognostik etmendirdir (100,102-107). Dirençli epilepsi gelişme riski West sendromu, semptomatik jeneralize ve semptomatik odak ilişkili gruplarda en yüksek; idiyopatik odak ilişkili ve idiyopatik jeneralize grupta en düşük, kriptojenik odak ilişkili ve jeneralize nöbetlerde orta düzeyde bulunmuştur (108). Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında, altı çalışmada zeka ve motor gerilik varlığı direnç gelişimi için önemli bulunmuştur (100,102-107). Anormal nörogörüntüleme üç çalışmada anlamlı bulunmuştur (99,105,106).

Literatürde kuvvetli bulunan bir diğer risk etmeni ise nöbetlerin 1 yaş altında başlamasıdır (103,107). Çalışmaların pek çoğunda yenidoğan nöbeti direnç gelişiminde önemlidir (99-102,106). Status epileptikus öyküsü sıklıkla kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (99,100). Ateşli nöbetlerde hipertermiye bağlı hippokampal hasar gelişimi ile açıklanabilecek bir mekanizmanın varlığı öngörülse de direnç gelişimi ile arasında pek çok çalışmada anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır (5,107). Bazı çalışmalarda EEG anormalliklerinin varlığı ile direnç ilişkisi saptanmıştır. Birden fazla nöbet tipinin birlikteliği de ilaca yanıtızlık oranlarını arttırmaktadır (5).

Yapılan çalışmalarda uygun ve etkin tıbbi tedaviye karşın vakaların %10-30'unda nöbet kontrolü sağlanamamakta ve bu vakalar dirençli gruba girmektedir (109-115).

Berg ve Shinnar' in (61) 1996 yılında yaptığı çalışmada en az 3 antiepileptik ilaç kullanan ve 2 yıl boyunca takip edilen, takip süresi boyunca her ay bir nöbet geçiren hastalar dirençli epilepsi olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada nöbet geçirirken acile başvuran hastalarda kullanılan ilaçlar, status esnasında kullanılan ilaçlar, ilaç düzeyi oluşturulamadığından veya ilaç yan etkisinden dolayı kesilen ilaçlar dahil edilmemiştir. Çalışmaya 500 hasta alınmış ve dirençli epilepsi oranı %15,2 olarak bulunmuştur.

Literatürde (116) 2001 yılında yapılan bir çalışmada dirençli epilepsi; en az ikiden fazla antiepileptik ilacı uygun dozda kullanan, 18 ay boyunca takip edilen ve takip süresi boyunca üç ay arka arkaya nöbetsiz dönemi olmayan, ortalama her ay bir nöbet geçiren hastalar olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya 613 hasta alınmış ve dirençli epilepsi oranı %13,3 olarak bulunmuştur.

Sanjay ve ark.'ları (117) 2002 yılında Hindistan'da 100 dirençli epilepsili hastayı aldıkları çalışmada dirençli epilepsi; en az iki antiepileptik ilacı uygun dozda kullanan ve 6 ay boyunca takip edilen, her ay en az bir nöbet geçirme şeklinde tanımlanmıştır.

Aithala ve ark (118) 2006 yılında Birleşik Arap Emirliklerinde 550 hastanın alındığı çalışmada dirençli epilepsi; en az üç antiepileptik ilacı tek tek veya kombine şekilde kullanan ve 2 yıl boyunca takip edilen, her ay en az bir nöbet geçiren hastalar şeklinde tanımlanmış ve dirençli epilepsi oranı %14 olarak bulunmuştur.

Yine 2011 yılında Sillanpaa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dirençli epilepsi; etkin düzeyde en az iki antiepileptik ilaç kullanılmasına rağmen ortalama ayda bir veya daha fazla nöbet geçirme, en az 3 ay boyunca nöbetsiz dönemin olmaması olarak tanımlanmıştır (119).

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

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Polikliniğine Ocak 2009 ile Aralık 2012 yılları arasında başvuran dirençli epilepsili hastalarının insidansını belirlemek, direnç gelişimine yol açabilecek, etyolojide yer alan muhtemel risk faktörlerini ortaya koymak için planladı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğinde epilepsi tanısı almış, en az iki yıldır izlemde olan 01.01.2009–31.12.2012 tarihleri arasında takip edilen hastaların dosyaları incelenerek veriler elde edildi.

Hastaların dosya kayıtlarından;

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



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

Neonatal hipoglisemi, doğum haftası ve kilosuna bakılmaksızın kan şekerinin tam kanda 47 mg/dl'nin altında olması olarak kabul edildi (121).

Hipoksi; Apgar Skoru 1. dakika 4 ve 5. dakika 7'nin altında olması, müdahaleli doğum, zor doğum, geç ağlama ve solunumun geç başlaması veya doğumda resüsitasyona gereksinim duyulması olarak tanımlandı (122).

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

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

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

Çalışma planlandıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komite'sinden 30/09/2014 tarih ve 2014-18/3 no'lu kararı ile onay alındı.

## İSTATİSTİK

Değişkenler arasındaki ilişkiler SPSS 21.0 istatistik programı kullanarak incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar chi-square testi ve Fisher 's exact testi ile incelendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapira-Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerde iki bağımsız grup arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney testi uygulandı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerin

tanımlayıcı istatistikleri medyan (min-max ) olarak verildi. Anlamlılık düzeyi  $\alpha = 0.05$  ( $p < 0.05$ ) alındı.

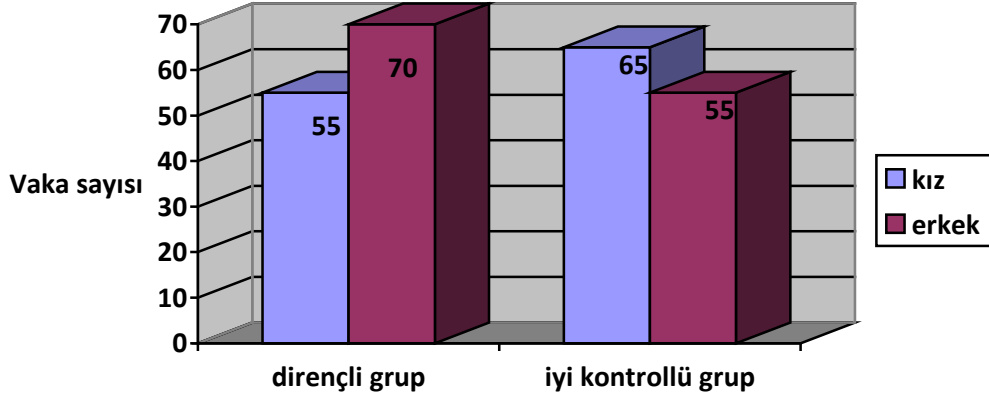
## BULGULAR

Ocak 2009 – Aralık 2012 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji polikliniğine konvülsiyon nedeni ile başvurarak epilepsi tanısı alan 1500 hastanın dosyası incelendi. Bu hastalar arasından en az iki yıl düzenli takibe gelen ve dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 245 hasta çalışmaya alındı. İlk iki yılda en az üç antiepileptik ilaç alan ve klasik antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyip izlemde klasik antiepileptik ilaçların yanına veya tek başına yeni jenerasyon antiepileptik ilaç eklendikten sonra nöbet kontrolü tam veya kısmi sağlanan hastalar iyi kontrollü grup olarak alındı. Dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 245 hastadan 120'si daha sonra bu gruba dahil edildi. Yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlara rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan hastalar ise dirençli grup olarak alındı. Dirençli epilepsinin muhtemel risk faktörleri araştırılırken bu iki grup hastanın bulguları karşılaştırıldı.

Tüm hastaların cinsiyetlerine göre dağılımına bakıldığında, vakaların 120'si kız (%49), 125'i erkek (%51) çocuktan oluşmaktaydı. Dirençli gruptaki 125 hastanın 55'i kız (%44), 70'i (%56) erkek iken, iyi kontrollü gruptaki 120 hastanın 65'i (%54,2) kız, 55'i erkek (%45,8) çocuk tarafından oluşturuldu. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,126$ ). Fakat dirençli gruptaki erkek oranı anlamlı bir şekilde yüksek bulundu.

**Tablo-2:** Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımları

Cinsiyet	Hasta sayısı / yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Kız	120	49	55	44	65	54,2
Erkek	125	51	70	56	55	45,8
Toplam hasta	245	100	125	100	120	100



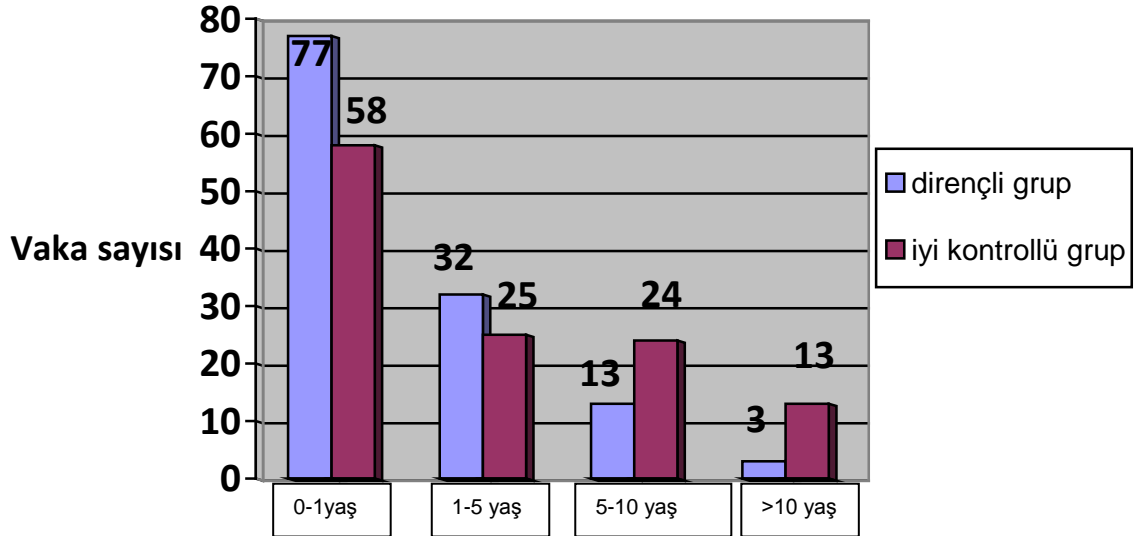
**Şekil-1:** Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımları

Değerlendirilen epilepsi hastalarının yaş aralığına baktığımızda bu dağılım 1 ile 18 yaş arasında değişmekte olup median değer 8,3 (1-18) yaş olarak bulundu. Dirençli grubun yaş ortalaması 7,8 yaş ( $\pm 4,7$ ), iyi kontrollü grubun yaş ortalaması 9 yaş ( $\pm 4,8$ ) olarak değerlendirildi. Hastaların izlem sürelerine bakıldığında 3,5-14,8 yıl (ortalama  $7,4 \pm 2,1$ ) arasındaydı.

İlk nöbet başlama yaşına göre hasta dağılımına baktığımızda; 0-1 yaş arası toplam 135 vaka (%55,1) yer alıyordu. Bunların 77'si (%57) dirençli, 58'i (%43) iyi kontrollü grupta yer almaktaydı. Bir-beş yaş arasında toplam 57 (%23,3) hasta bulunmaktaydı. Bunların 32'si (%56,1) dirençli, 25'i (% 43,9) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. Beş-on yaş arasında toplam 37 (%15,1) vaka yer almaktaydı. Bunların 13'ü (%35,1) dirençli, 24'ü (%64,9) iyi kontrollü gruptaydı. On yaş üzerinde 16 (%6,5) hasta bulunmaktaydı. Bunların 3'ü (%18,8) dirençli, 13'ü (%81,2) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. İlk nöbet başlama yaşının en fazla 0-1 yaş aralığında (%55,1) görülürken bu oranın dirençli grupta (%57) anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulundu. İlk nöbet başlama yaşı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p=0,004$ ).

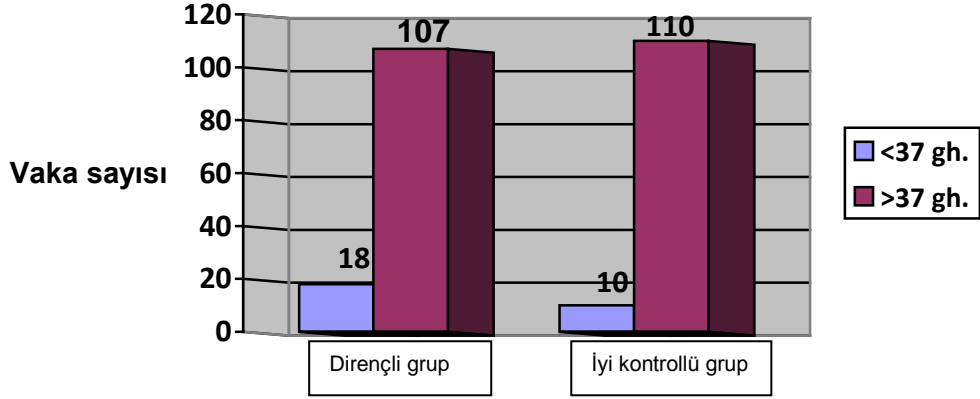
**Tablo-3: İlk Nöbet Başlama Yaşına Göre Hasta Dağılımları**

Yaş	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
0-1 yaş	135	55,1	77	61,6	58	48,3
1-5 yaş	57	23,3	32	25,6	25	20,9
5-10 yaş	37	15,1	13	10,4	24	20
10 yaş üstü	16	6,5	3	2,4	13	10,8
Total	245	100	125	100	120	100



**Şekil-2: İlk Nöbet Başlama Yaşına Göre Hasta Dağılımları**

Doğum haftasına göre baktığımızda hastaların 28'i (%11,4) 37 gebelik haftasından önce doğmuş olup bu hastaların 18'i (%64,3) dirençli, 10'u (%35,7) iyi kontrollü grupta yer aldı. Yine 37 gebelik haftasından sonra doğan 217 (%88,6) hastanın 107'si (%49,3) dirençli, 110'si (%50,7) iyi kontrollü grupta yer aldı. Her iki grup arasında doğum haftası açısından anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,162$ ).

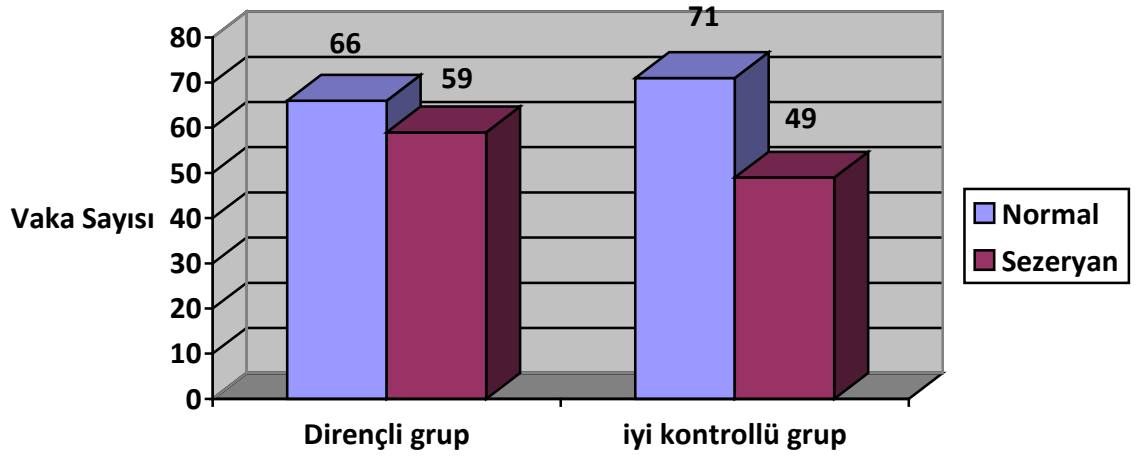


**Şekil-3:** Doğum Haftasına Göre Hasta Dağılımı

Doğum şekline göre baktığımızda 137 hasta (%55,9) normal, 108 hasta (%44,1) sezeryan ile doğmuştu. Normal yolla doğan hastalardan 66'sı (%48,2) dirençli grupta, 71'i (%51,8) iyi kontrollü grupta yer aldı. Sezeryan ile doğan hastalara bakıldığında 59'u (%54,6) dirençli, 49'u (%45,4) iyi kontrollü grupta yer almaktaydı. Sezeryan nedenine göre değerlendirildiğinde dirençli grupta 5, iyi kontrollü grupta ise 10 hastanın acil sezeryanla, kalan hastaların ise planlı sezeryanla doğurtulduğu görüldü. İki grup arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,217$ ).

**Tablo-4:** Doğum Şekline Göre Hasta Dağılımları

Doğum şekli	Hasta sayısı/yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Normal	137	55,9	66	52,8	71	59,2
Sezeryan	108	44,1	59	47,2	49	40,8
Total	245	100	125	100	120	100

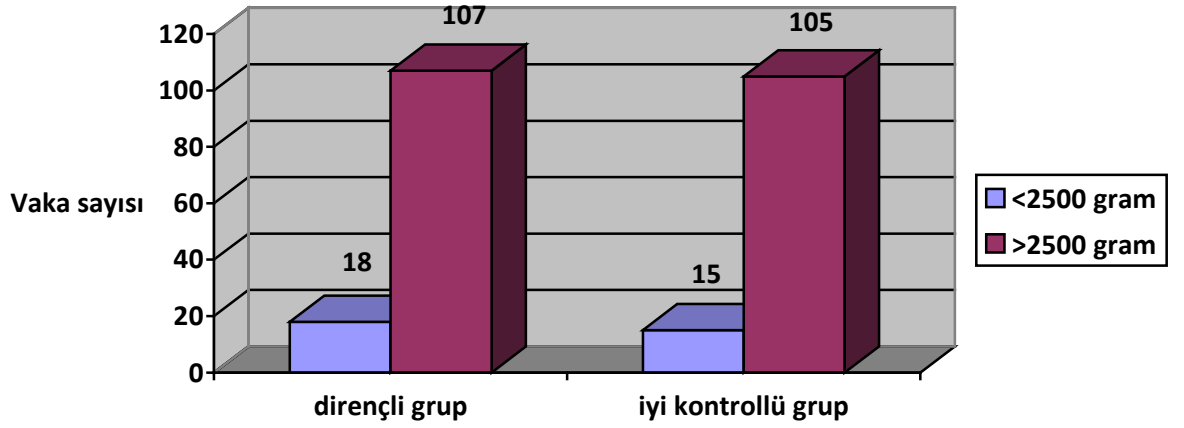


**Şekil-4:**Doğum Şekline Göre Hasta Dağılımları

Doğum ağırlığına göre karşılaştırıldığında 33 (%13,5) hastanın 2500 gram altında, 212 (%86,5) hastanın 2500 gram üzerinde doğduğu görüldü. Doğum ağırlığı 2500 gram altında olan hastaların 18'i (%54,5) dirençli grupta, 15'i (%45,5) iyi kontrollü grupta yer almaktaydı. Her iki grup arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,711$ ). Doğum yerlerine göre değerlendirildiğinde 14 (%5,7) hastanın evde doğduğu, 231 (%94,3) hastanın hastanede doğduğu tespit edildi. Evde doğan hastaların 9'u (%64,3) dirençli, 5'i (%35,7) iyi kontrollü grupta yer almaktaydı. Her iki grup arasında doğum yerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,411$ ).

**Tablo-5:** Doğum Ağırlığına Göre Hasta Dağılımları

Doğum ağırlığı	Hasta sayısı/ oran		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
< 2500 gram	33	13,5	18	14,4	15	12,5
>2500 gram	212	86,5	107	85,6	105	87,5
Total	245	100	125	100	120	100



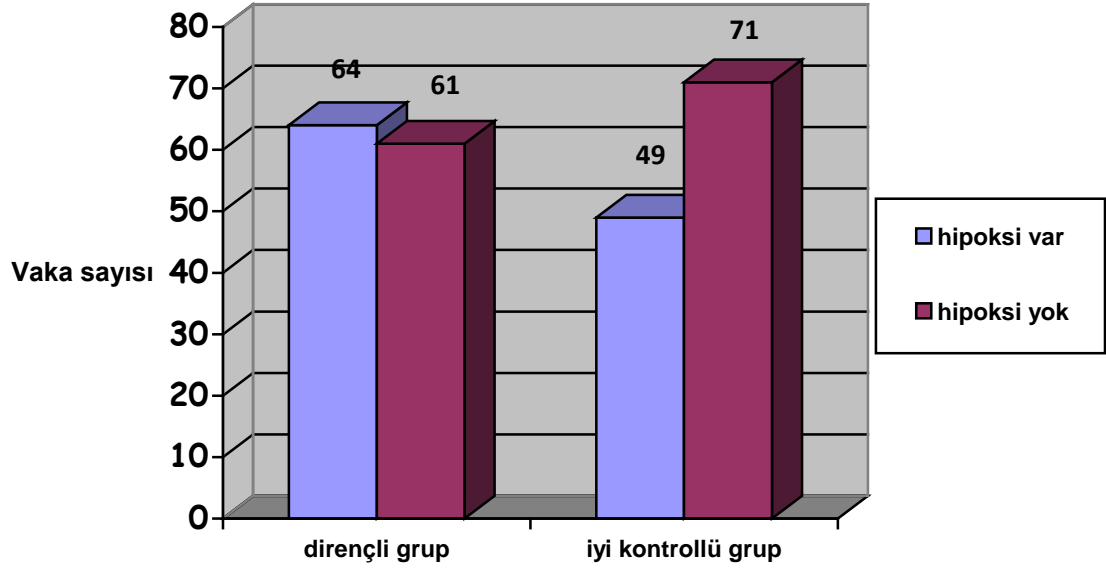
**Şekil-5:** Doğum Ağırlığına Göre Hasta Dağılımları

Hipoksik doğum öyküsü bulunan 113 (%46,1) hastanın 64'ü (%56,6) dirençli grupta, 49'u (%43,4) iyi kontrollü grupta yer almaktaydı. Dirençli epilepsili 125 hastanın 61'inde (%48,8) doğumda hipoksi öyküsü bulunmazken, 64'ünde (%51,2) hipoksi öyküsü vardı. Her iki grup arasında hipoksik doğum öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,124$ ).

**Tablo-6:** Hipoksi Öyküsü Varlığına Göre Hasta Dağılımları

Hipoksi öyküsü	Hasta sayısı/yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Var	113	46,1	64	51,2	49	40,8
Yok	132	53,9	61	48,8	71	59,2
Total	245	100	125	100	120	100





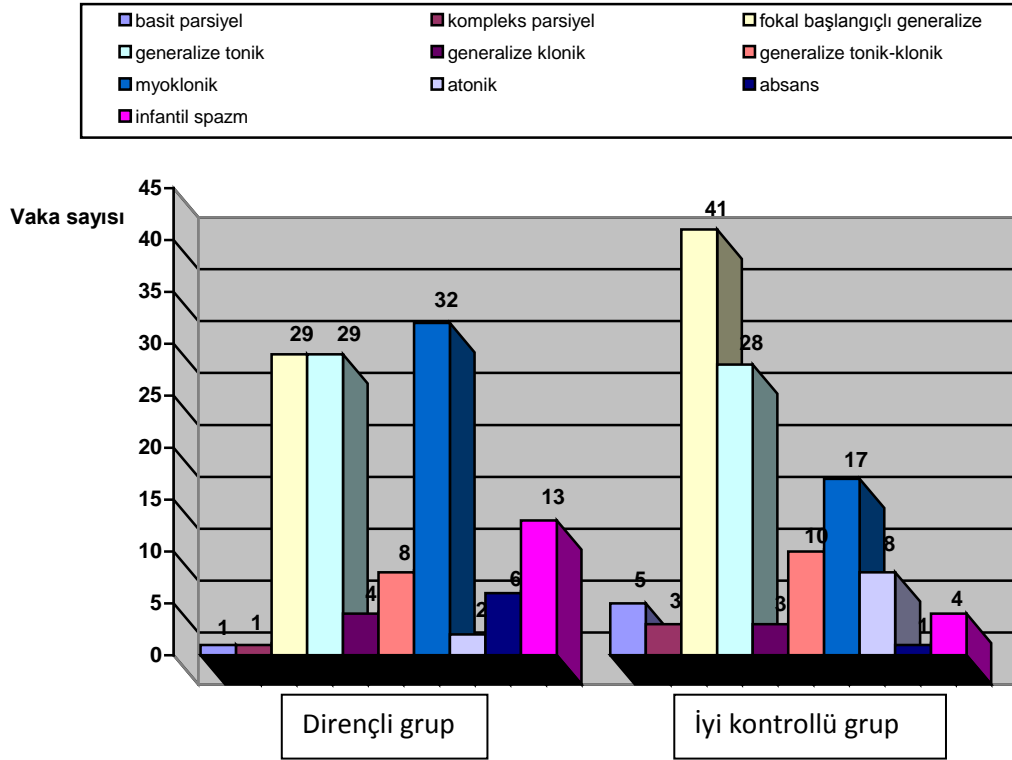
**Şekil-6:** Hipoksi Öyküsü Varlığına Göre Hasta Dağılımları

Hastaların ilk nöbet tipine göre dağılımına bakıldığında; basit parsiyel nöbeti olan grupta 6 vaka (%2,4) yer alıyordu. Bunların 5'i (%83,3) iyi kontrollü grupta yer almaktayken, 1'i (%16,7) dirençli gruptaydı. Parsiyel kompleks nöbeti olan vaka sayısı 4 (%1,6) olup, bunların 1'i (%25) dirençli, 3'ü (%75) iyi kontrollü gruptaydı. Fokal başlangıçlı generalize nöbeti olan vaka sayısı 70 (%28,6) olup, bunlardan 29'u (%41,4) dirençli, 41'i (%58,6) iyi kontrollü gruptaydı. Generalize tonik nöbeti olan vaka sayısı 57 (%23,3) olup, bunların 29'si (%50,9) dirençli, 28'si (%49,1) iyi kontrollü gruptaydı. Generalize klonik nöbeti olan vaka sayısı 7 (%2,9) olup, bunların 4'ü (%57,1) dirençli, 3'ü (%42,9) iyi kontrollü gruptaydı. Generalize tonik-klonik nöbeti olan vaka sayısı 18 (%7,3) olup, bunların 8'i (%44,4) dirençli, 10'u (%55,6) iyi kontrollü gruptaydı. Myoklonik nöbeti olan vaka sayısı 49 (%20) olup, bunların 32'si (%65,3) dirençli, 17'si (%34,7) iyi kontrollü gruptaydı. Atonik nöbeti olan vaka sayısı 10 (%4,1) olup, bunların 2'si (%20) dirençli, 8'i (%80) iyi kontrollü gruptaydı. Absans nöbet olan vaka sayısı 7 (%2,9) olup, bunların 6'sı (%85,7) dirençli, 1'i (%14,3) iyi kontrollü gruptaydı. İnfantil spazmı olan vaka sayısı 17 (%6,9) olup, bunların 13'ü (%76,5) dirençli, 4'ü (%23,5) iyi kontrollü gruptaydı. Tablo-7 ve Şekil-7'de hastaların ilk nöbet

tiplerine göre dağılımları görülmektedir. En fazla görülen nöbet tipi dirençli grupta myoklonik vasıflı nöbet (%25,6) iken, iyi kontrollü grupta fokal başlangıçlı jeneralize nöbet (%34,2) olarak bulundu. Her iki gruba arasında nöbet tipi istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,001$ ).

**Tablo-7:** Hastaların İlk Nöbet tiplerine Göre Dağılımı

Nöbet Tipi	Hasta sayı/yüzde		Dirençli		İyi kontrollü	
	n	%	n	%	n	%
Basit Parsiyel	6	2,4	1	0,8	5	4,2
Kompleks Parsiyel	4	1,6	1	0,8	3	2,5
Fokal başlangıçlı generalize	70	28,6	29	23,2	41	34,2
Generalize tonik	57	23,3	29	23,2	28	23,3
Generalize klonik	7	2,9	4	3,2	3	2,5
Generalize tonik-klonik	18	7,3	8	6,4	10	8,3
Myoklonik	49	20	32	25,6	17	14,2
Atonik	10	4,1	2	1,6	8	6,7
Absans	7	2,9	6	4,8	1	0,8
İnfantil spazm	17	6,9	13	10,4	4	3,3
Toplam	245	100	125	100	120	100

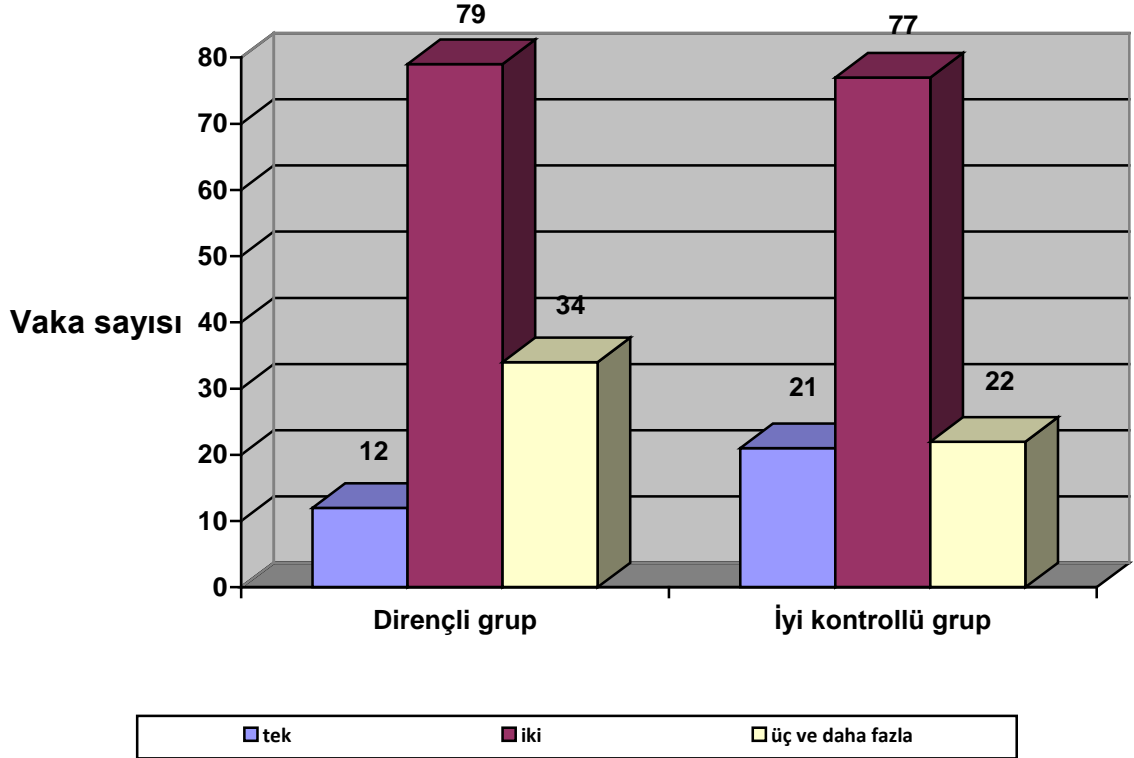


**Şekil-7:** Hastaların İlk Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı

Hastalar nöbet çeşitliliği (tipi, sayısı) açısından değerlendirildiğinde; tek çeşit nöbet geçiren vaka sayısı 33 (%13,4) olup bunların 12'si (%36,4) dirençli, 21'i (%63,6) iyi kontrollü grupta yer aldı. İki çeşit nöbet geçiren vaka sayısı 156 (%63,7) olup bunların 79'u (%50,6) dirençli, 77'si (%49,4) iyi kontrollü grupta yer aldı. Üç ve daha fazla çeşit nöbet geçiren vaka sayısı 56 (%22,9) olup bunların 34'ü (%60,7) dirençli, 22'si (%39,3) iyi kontrollü grupta yer aldı. Nöbet çeşitliliği (tipi,sayısı) açısından bakıldığında üç ve daha fazla çeşitte nöbet geçiren hastaların dirençli grupta daha fazla (%60,7) olduğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). İyi kontrollü grupta tek nöbet geçirme oranının (%63,6) daha yüksek olduğu görülürken, her iki grupta da iki nöbet geçirme oranının en fazla olduğu görüldü. Nöbet çeşitliliği açısından hastaların dağılımları Tablo-8 ve Şekil-8'de gösterilmiştir.

**Tablo-8:** Hastaların Nöbet Çeşitliliğine Göre Dağılımları

Nöbet Çeşitliliği	Hasta sayısı/yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Tek	33	13,4	12	9,6	21	17,5
İki	156	63,7	79	63,2	77	64,2
Üç ve daha fazla	56	22,9	34	27,2	22	18,3
Toplam	245	100	125	100	120	100



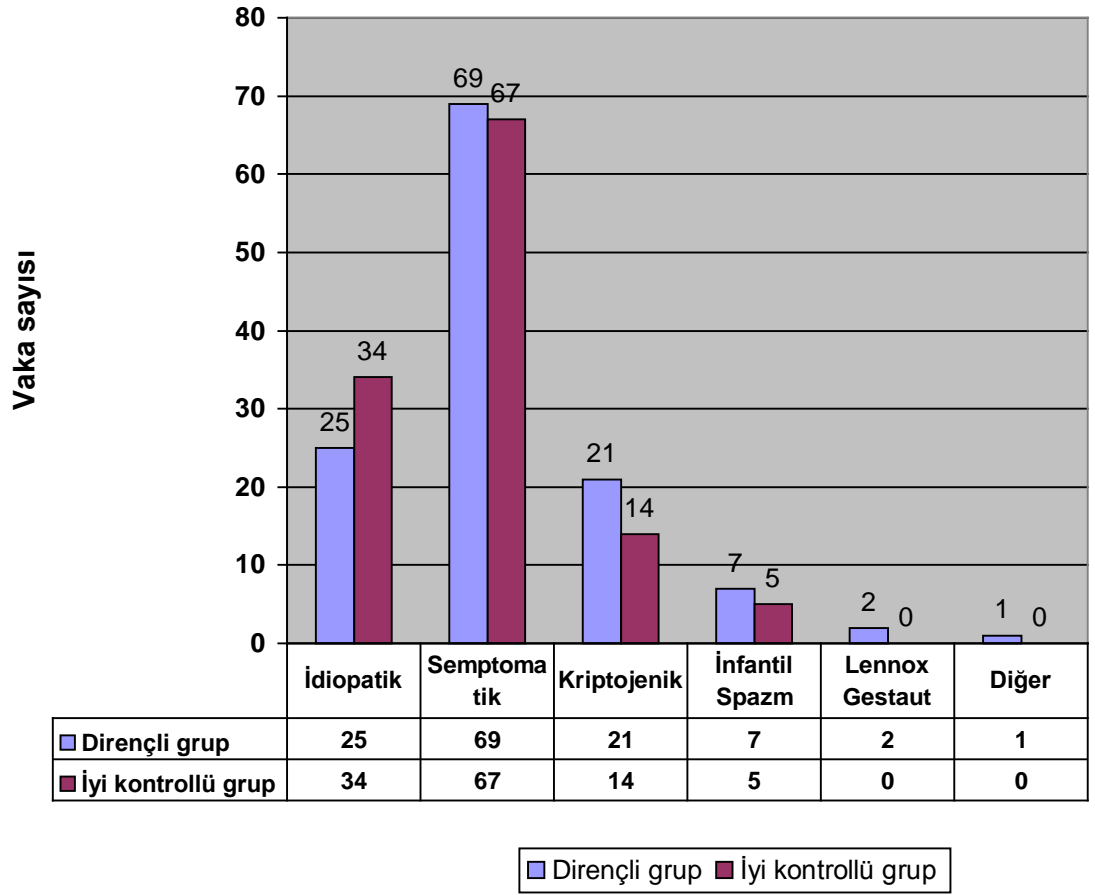
**Şekil-8:** Hastaların Nöbet Çeşitliliğine Göre Dağılımları

Epilepsi tiplerine göre gruplar karşılaştırıldığında; idiyopatik epilepsisi olan vaka sayısı 59 (%24,1) olup, bunların 25'i (%42,4) dirençli, 34'ü (%57,6) iyi kontrollü grupta yer aldı. Semptomatik epilepsi olan vaka sayısı 136 (%55,5) olup, bunların 69'u (%50,7) dirençli, 67'si (%49,3) iyi kontrollü grupta yer aldı. Kriptojenik epilepsili olan vaka sayısı 35 (%14,2) olup, bunların 21'i (%60) dirençli, 14'ü (%40) iyi kontrollü grupta yer aldı. İnfantil spazmı olan vaka sayısı 12 (%4,9) olup, bunların 7'si (%58,3) dirençli, 5'i (%41,7) iyi kontrollü grupta yer aldı. Lennox Gastaut sendromu (LGS) olan vaka sayısı 2 (%0,8) olup dirençli grupta yer alıyordu. Diğer hastalıklar grubunda ise 1

(%0,4) vaka olup dirençli grupta yer aldı. Her iki grupta da semptomatik epilepsinin en fazla görüldüğü saptanmakla birlikte, epilepsi tipi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,346). Tablo-9 ve Şekil-9'da epilepsi tiplerine göre hasta dağılımı görülmektedir.

**Tablo-9:** Hastaların Epilepsi Tipine Göre Dağılımları

Epilepsi tipi	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
İdiopatik	59	24,1	25	20	34	28,3
Semptomatik	136	55,5	69	55,2	67	55,8
Kriptojenik	35	14,3	21	16,8	14	11,7
İnfanıl Spazm	12	4,9	7	5,6	5	4,2
Lennox Gestaut	2	0,8	2	1,6	0	-
Diğer	1	0,4	1	0,8	0	-
Toplam	245	100	125	100	120	100



**Şekil-9:** Hastaların Epilepsi Tipine Göre Dağılımları

Hastaların 63'ünde (%25,7) yenidoğan döneminde konvülsiyon öyküsü bulunmaktaydı. Bunların 33'ü (%52,4) dirençli grupta yer alırken, 30'u (%47,6) iyi kontrollü gruptaydı. Her iki grup arasında yenidoğan döneminde konvülsiyon geçirme açısından İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,884$ ). Tüm hastalar arasında yenidoğan döneminde tedavi gerektirecek sarılığı bulunan 31 (%12,7) hasta yer alıyordu. Bunların 16'sı (%51,6) dirençli grupta bulunmaktayken, 15'i (%48,4) iyi kontrollü gruptaydı. Her iki grup arasında yenidoğan sarılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,944$ ). 13 (%5,3) hastanın yenidoğan döneminde tedavi gerektirecek semptomatik hipoglisemi yaşadığı görüldü. Bunların 9'u (%69,2) dirençli grupta, 4'ü (%30,8) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. Her iki grup arasında yenidoğan döneminde hipoglisemi geçirme açısından istatistiksel

olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,255$ ). Fakat yenidoğan hipoglisemisi geçiren 13 (%5,3) hastanın %69,2'sinin dirençli grupta yer alması dikkat çekiciydi.

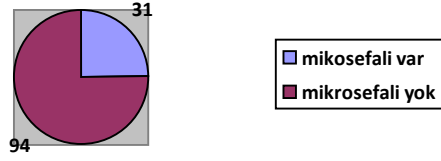
Hastalar febril konvülsiyon geçirme öyküsüne göre değerlendirildiğinde tüm hastaların 42'sinde (%17,1) febril konvülsiyon geçirme öyküsü bulunduğu görüldü. Bunların 24'ü (%57,1) dirençli grupta yer alırken, 18'i (%42,9) iyi kontrollü gruptaydı. Fakat her iki grup arasında febril konvülsiyon geçirme öyküsü açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 49'una (%20) mikrosefalinin eşlik ettiği görüldü. Bunların 31'i (%63,3) dirençli grupta yer alırken, 18'i (%36,7) iyi kontrollü gruptaydı. Dirençli grupta bulunan 125 (%51) hastanın 31'i (%24,8) mikrosefalisi olduğu görüldü. Her iki grup arasında mikrosefali varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0,05$ ).

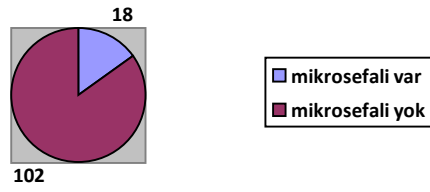
**Tablo-10:**Hastalığın Mikrosefali Varlığına Göre Dağılımı

Mikrosefali	Hasta sayısı/ oran		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Var	49	20	31	24,8	18	15
Yok	196	80	94	75,2	102	85
Toplam	245	100	125	100	120	100

### Dirençli grup



### İyi kontrollü grup



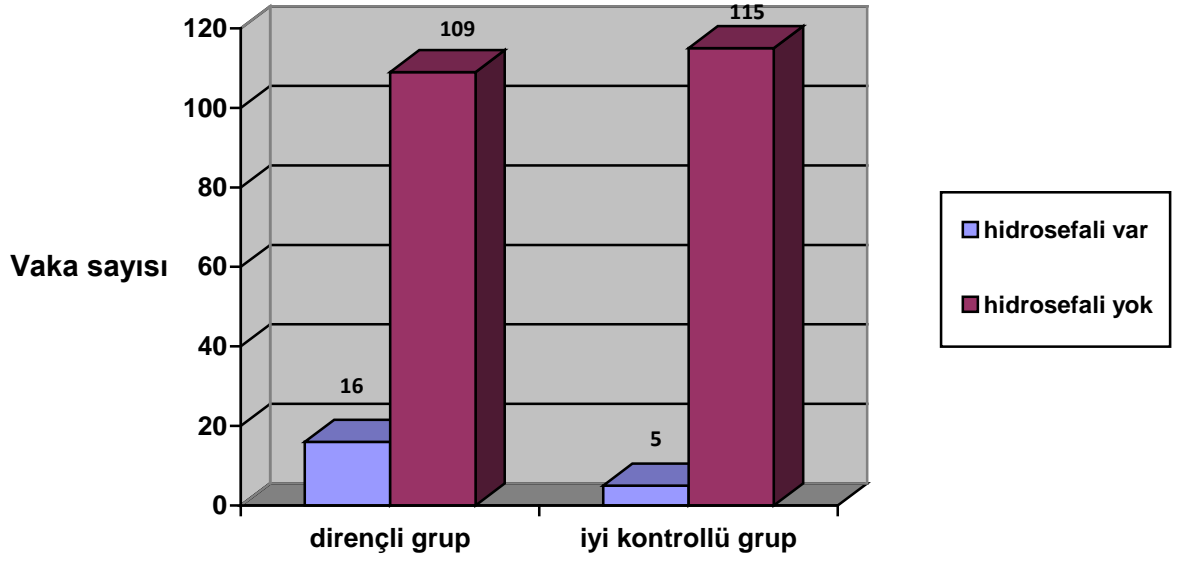
**Şekil 10-11:**Hastaların Mikrosefali Varlığına Göre Dağılımı

Hidroresefali varlığı açısından hasta dağılımına bakıldığında; 21 (%8,6) hastada hidroresefali tespit edildi. Bunların 16'sı (%76,2) dirençli grupta yer alırken, 5'i (%23,8) iyi kontrollü gruptaydı. Dirençli grupta bulunan 125 (%51) hastanın 16'sında (%12,8) hidroresefalinin eşlik ettiği görüldü. Her iki grup arasında hidroresefali varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,01$ ).

**Tablo-11:**Hastalığın Hidroresefali Varlığına Göre Dağılımı

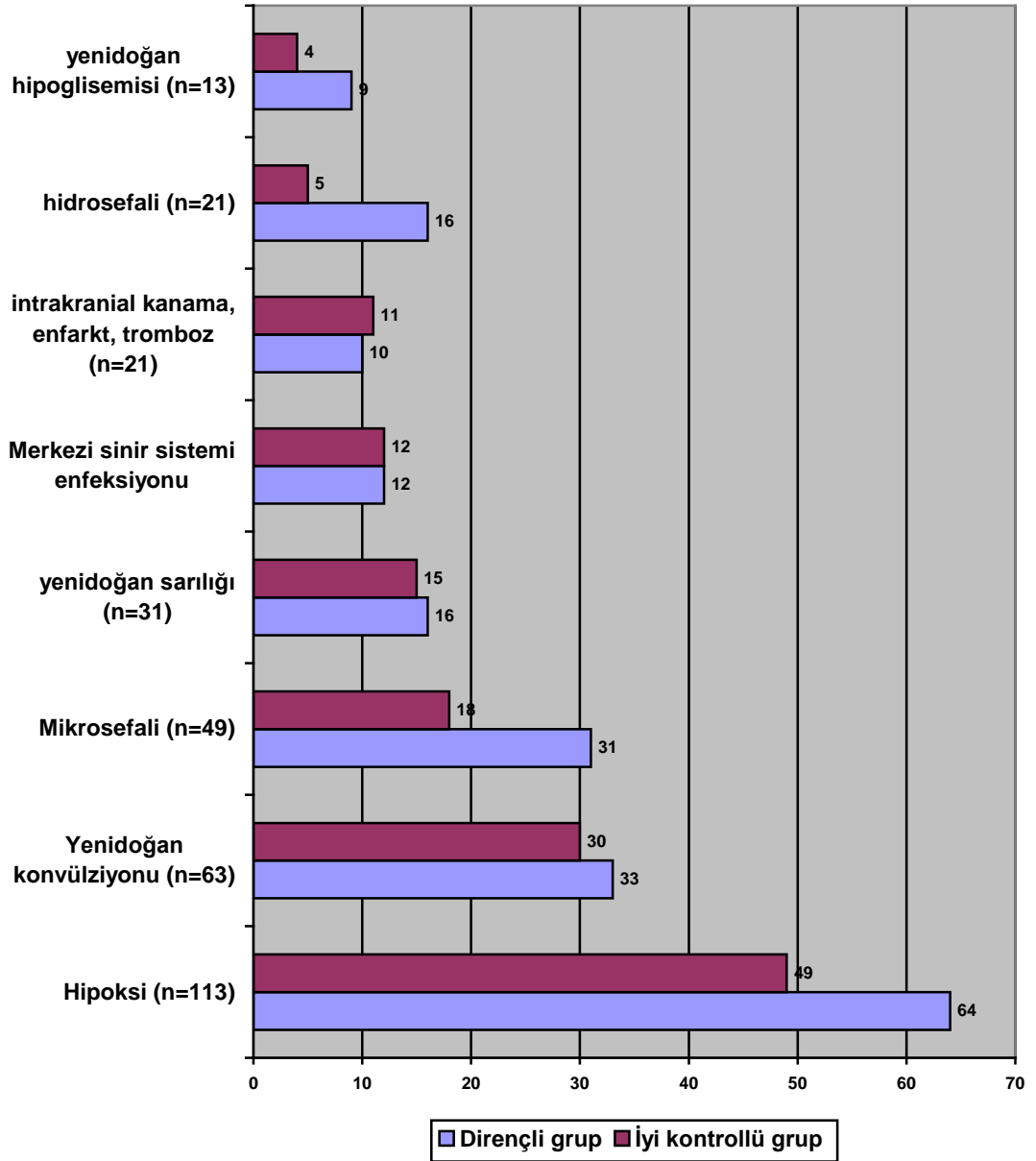
Hidroresefali	Hasta sayısı/ oran		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Var	21	8,6	16	12,8	5	4,2
Yok	224	91,4	109	87,2	115	95,8
Toplam	245	100	125	100	120	100





**Şekil 12:**Hastaların Hidrosefali Varlığına Göre Dağılımı

İntrakranial kanama, infarkt, tromboz geçiren 21 (%8,6) hasta tespit edildi. Bunların 10'u (%47,6) dirençli grupta yer alırken, 11'i (%52,4) iyi kontrollü gruptaydı. Her iki grup arasında intrakranial kanama, infarkt, tromboz eşlik etmesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,744$ ). Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları açısından bakıldığında; tüm hastaların 24'ünün (%9,8) ensefalit, menenjit gibi enfeksiyon geçirdiği bunların 12'sinin (%50) dirençli diğer yarısının iyi kontrollü grupta yer aldığı görüldü. Eşlik eden merkezi sinir sistemi enfeksiyonu açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=1,0$ ).



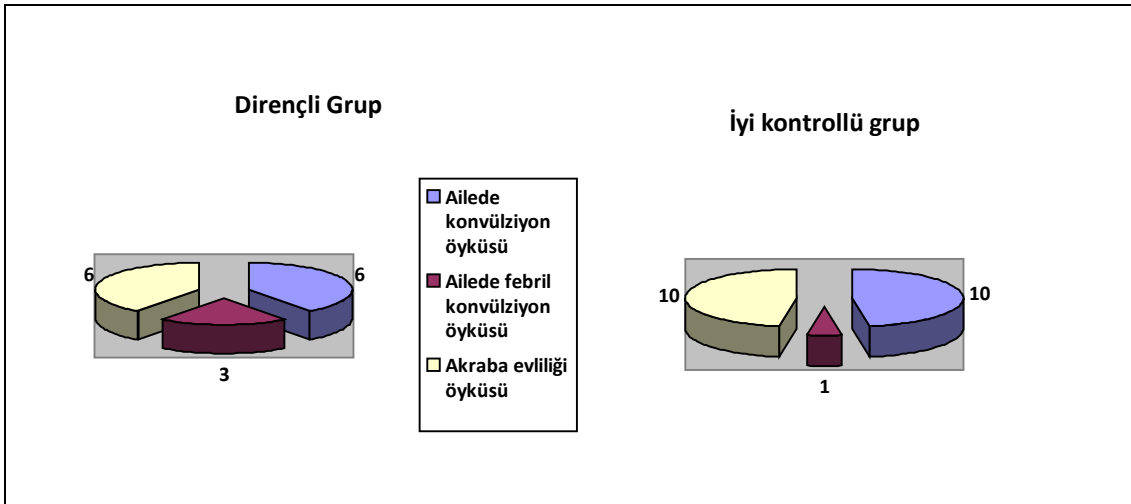
**Şekil-13:** Hastaların Etiyolojik Değerlendirilmesi

Ailede nöbet öyküsü açısından hasta dağılımına bakıldığında; hastaların 16'sının (%6,5) ailelerinde nöbet öyküsü mevcuttu. Bunların 6'sı (%37,5) dirençli grupta iken, 10'u (%62,5) iyi kontrollü grupta yer aldı. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında ailede nöbet öyküsü açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p=0,308$ ). Ailede febril konvülziyon öyküsü açısından bakıldığında tüm hastaların 4'ünde (%1,6) ailede febril konvülziyon öyküsü bulunmakta iken bunların 3'ü (%75) dirençli grupta, 1'i (%25) iyi kontrollü grupta yer almaktaydı. Her iki grup arasında ailede febril konvülziyon öyküsü

varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,622$ ). Fakat ailede febril konvülsiyon öyküsü olan hastaların %75'inin dirençli grupta yer alması dikkat çekiciydi. Anne baba arasında akraba evliliği varlığı açısından hasta dağılımı değerlendirildiğinde; hastaların 16'sının (%6,5) anne baba arasında akraba evliliği vardı. Bunların 6'sı (%37,5) dirençli grupta iken, 10'u (%62,5) iyi kontrollü grupta yer aldı. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anne baba arasında akraba evliliği açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,308$ ). Tablo-12 ve Şekil 14-15'de hastaların soygeçmiş açısından değerlendirilmesi gösterilmektedir.

**Tablo-12: Hastaların Soy Geçmiş Açısından Değerlendirilmesi**

Soy Geçmiş Özellikleri	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup		p
	n	%	n	%	n	%	
Ailede konvülsiyon öyküsü	16	6,5	6	37,5	10	62,5	0,308
Ailede febril konvülsiyon öyküsü	4	1,6	3	75	1	25	0,622
Akraba evliliği öyküsü	16	6,5	6	37,5	10	62,5	0,308



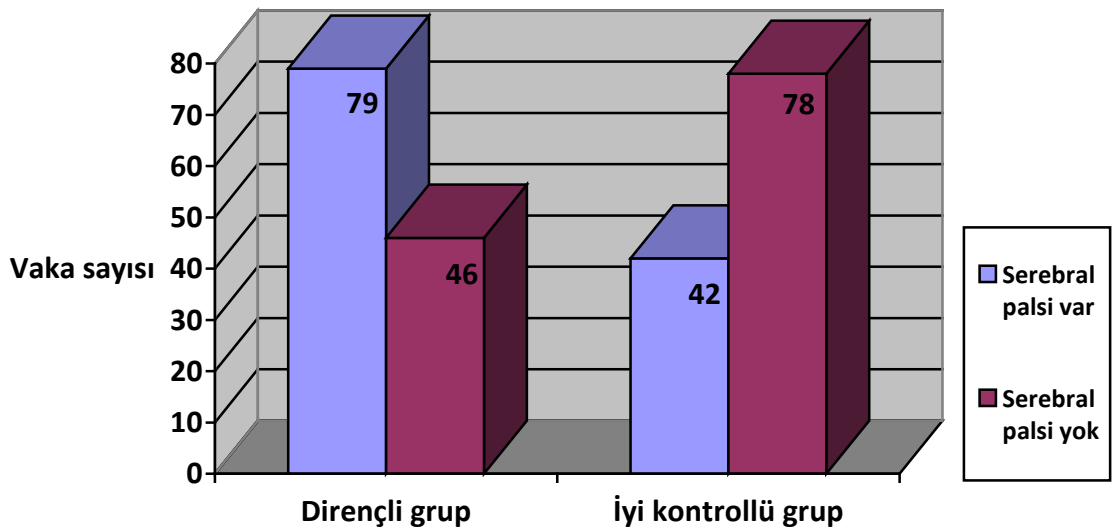
**Şekil 14-15: Hastaların Soy Geçmiş Açısından Değerlendirilmesi**

Hastalar nöbete neden olabilecek eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; İntrakranial tümör, kist, serebral anomali (dandy walker anomalisi, polimikrogrfi gibi), kernikterus sekeli, biyotinidaz eksikliği, homosistinüri, kanama bozuklukları (MTHFR pozitifliği, faktör 7 eksikliği gibi) hastalıklar toplam 19 (%7,8) hastada saptanmış olup bunların 11'i (%57,9) dirençli grupta yer alırken, 8'i (%42,1) iyi kontrollü grupta yer almaktaydı. Her iki grup arasında nöbete neden olabilecek eşlik eden hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,625$ ).

Hastalar eşlik eden serebral palsy varlığı açısından değerlendirildiğinde; toplam 121 (%49,4) hastada serebral palsy saptandı. Bunların 79'u (%65,3) dirençli grupta yer alırken, 42'si (%34,7) iyi kontrollü gruptaydı. Yine dirençli grupta yer alan 125 (%51) hastanın 79'unda (%63,2) serebral palsy bulunuyordu. İstatistiksel olarak her iki grup arasında serebral palsy varlığı açısından anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,001$ ).

**Tablo-13:** Hastaların Serebral Palsy Varlığı Açısından Değerlendirilmesi

Serebral Palsy	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Var	121	49,4	79	63,2	42	35
Yok	124	50,6	46	36,8	78	65
Toplam	245	100	125	100	120	100



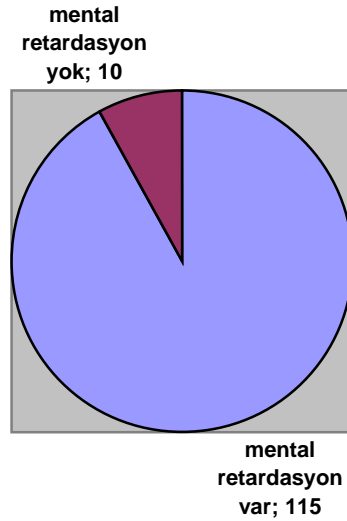
**Şekil-16:** Hastaların Serebral Palsy Varlığı Açısından Değerlendirilmesi

Hastaların 207'sinin (%84,5) mental retarde olduğu saptandı. Bu mental retardasyonlu hastaların 115'inin (%55,6) dirençli grupta, 92'si (%44,4) iyi kontrollü grupta yer aldı. Dirençli grupta yer alan 125 (%51) hastanın 115'inde (%92) mental retardasyon olduğu görüldü. Her iki grup arasında eşlik eden mental retardasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,01$ ).

**Tablo-14:** Dirençli Epilepsili Hasta Grubunun Mental Retardasyon Açısından Değerlendirilmesi

Mental Retardasyon	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Var	207	84,5	115	92	92	35
Yok	38	15,5	10	8	28	65
Toplam	245	100	125	100	120	100

**Dirençli Epilepsili Hasta Grubu**



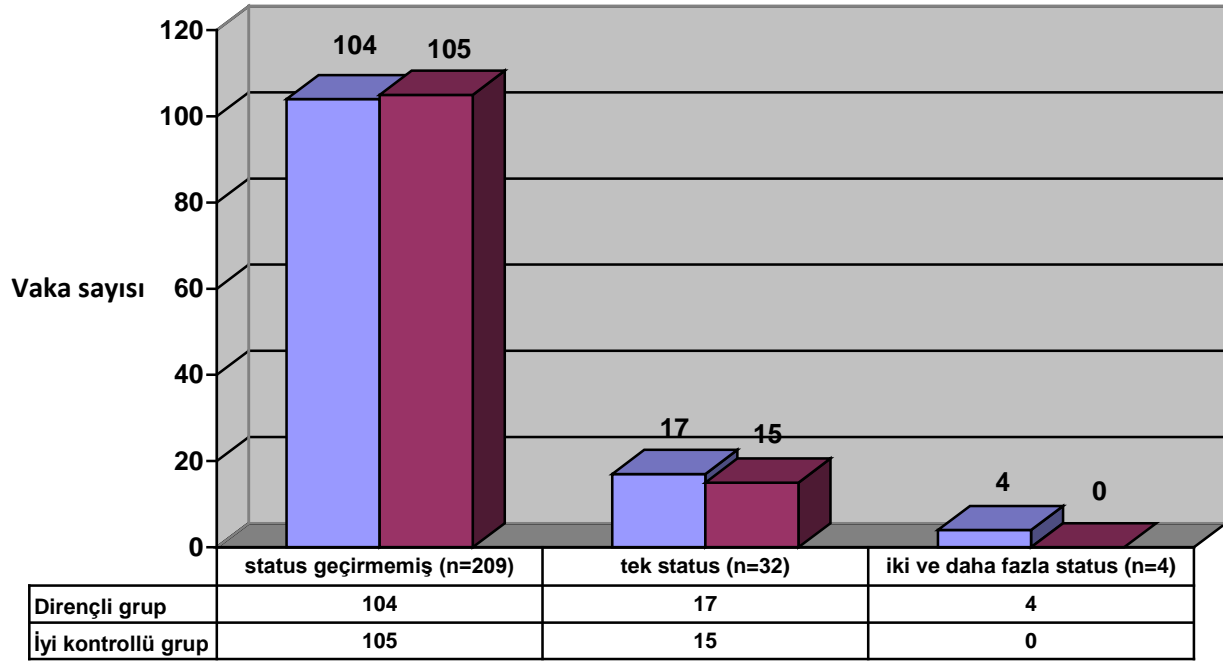
**Şekil-17:** Dirençli Epilepsili Hasta Grubunun Mental Retardasyon Açısından Değerlendirilmesi

Toplamda 7 (%2,9) hastada tüberoskleroz tespit edildi. Bunların 4'ü (%57,1) dirençli grupta yer alırken, 3'ü (%42,9) iyi kontrollü gruptaydı. İstatistiksel olarak her iki grup arasında tüberoskleroz birlikteliği açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,742$ ).

Tüm hastalar arasından 36'sının (%14,7) status epileptikus geçirme öyküsünün olduğu, bunların arasından 21'inin (%58,3) dirençli grupta, 15'inin (%41,7) iyi kontrollü grupta yer aldığı görüldü. İstatistiksel olarak her iki grup arasında status epileptikus öyküsü açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0,371$ ) Status epileptikus geçiren 36 (%14,7) hasta arasından 32' sinin (%88,9) tek bir kez status geçirdiği saptanırken, 4'ünün (%11,1) en az iki kez status geçirdiği görüldü. İki ve daha fazla status epileptikus geçiren hastaların tümü dirençli grupta idi. Status epileptikus tiplerine göre değerlendirildiğinde; status geçiren 36 hastanın 33'ünde (%91,7) konvülsif tipte status gözlenirken, 3'ünde (%8,3) nonkonvülsif tipte status epileptikus görüldü. Nonkonvülsif status epileptikus geçiren hastaların tümü iyi kontrollü grupta yer aldı. Status tipleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,111$ ). Tablo-15 ve Şekil-18 de hastaların status epileptikus özellikleri görülmektedir.

**Tablo-15:** Hastaların Status Epileptikus Özellikleri

Status epileptikus öyküsü	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Yok	209	85,3	104	84,1	105	87,5
Var	36	14,7	21	15,9	15	12,5
Tek Status	32	13,1	17	13,6	15	12,5
İki ve daha fazla	4	1,6	4	3,2	0	-

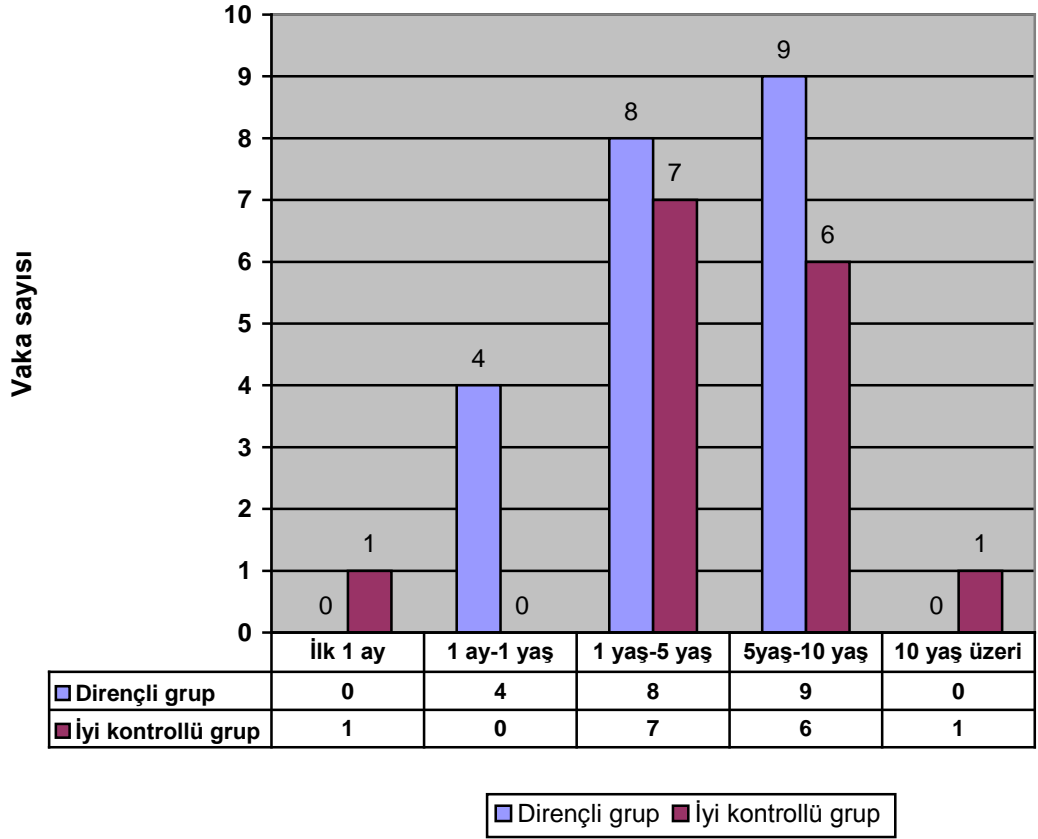


**Şekil-18:** Hastaların Status Epileptikus Özellikleri

Status epileptikus geçiren hastaların ilk status geçirme yaşlarına göre dağılımına bakıldığında; status geçiren 36 (%14,7) hastanın 1'inin (%2,8) ilk bir ayda ve tek status geçirdiği görüldü. Bu hastanın iyi kontrollü grupta olduğu saptandı. İlk statusunu bir ay ile bir yaş arasında geçiren 4 (%11,1) hasta saptanırken bunların biri toplam 4 kez, diğerlerinin tek status geçirdiği görüldü. Hastaların tümü dirençli grupta yer alıyordu. Status öyküsü olan dirençli grupta (n=21, %16,8) ilk status geçirme yaş aralığı en fazla beş ile on yaş aralığı (%42,8) iken, iyi kontrollü grupta (n=15 , %12,5) bir ile beş yaş aralığı (%46,7) olarak bulundu. Her iki grup arasında ilk status geçirme yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,185). Tablo-16 ve Şekil-19'da Status epileptikus geçiren hastaların ilk status geçirme yaş dağılımı görülmektedir.

**Tablo-16:** Status Epileptikus Geçiren Hastaların ilk Status Geçirme Yaş Dağılımı

İlk Status Epileptikus yaş dağılımı	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Status epileptikus						
Yok	209	85,3	104	83,2	105	87,5
Var	36	14,7	21	16,8	15	12,5
0-1 ay	1	0,4	0	-	1	0,8
1 ay- 1 yaş	3	1,3	4	3,2	0	-
1 yaş-5 yaş	15	6,1	8	6,4	7	5,9
5 yaş-10 yaş	15	6,1	9	7,2	6	5
10 yaş üzeri	2	0,8	0	-	1	0,8



**Şekil-19:** Status Epileptikus Geçiren Hastaların ilk Status Geçirme Yaş Dağılımı



Bakılan kan aminoasit düzeylerinde bozukluk toplam 8 (%3,3) hastada saptanırken, bunların 5'i (%62,5) dirençli grupta, 3'ü (%37,5) iyi kontrollü grupta yer aldı. Kan aminoasit düzeyleri açısından istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,722$ ).

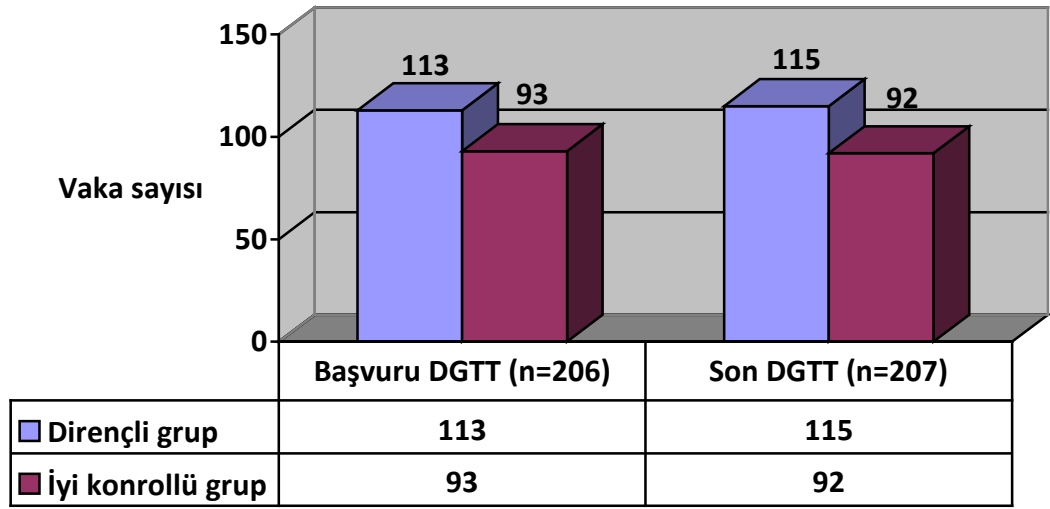
Hastaların ön görsel yollarını değerlendirmek amacıyla yapılan vizüel uyarılmış patansiyeller (VEP) test sonuçlarını değerlendirdiğimizde; toplam 53 (%21,6) hastanın VEP testinde ileti yavaşlaması tespit edildi. Bu hastaların 27'si (%50,9) dirençli, 26'sı (%49,1) iyi kontrollü grupta yer almaktaydı. Gruplar arasında VEP testi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=1,0$ ).

İşitmenin değerlendirilmesi amacıyla yapılan beyin sapı işitsel yollarda ileti (BERA) test sonuçları açısından tüm hasta grubu değerlendirildiğinde toplam 61 (%24,9) hastanın BERA testinde ileti yavaşlaması tespit edildi. Bu hastaların 37'si (%60,7) dirençli, 24'ü (%39,3) iyi kontrollü grupta yer aldı. Her iki grup arasında BERA testi sonuçları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p=0,104$ ).

Hastaların başvuru anındaki denver gelişim tarama testleri (DGTT) açısından değerlendirildiğinde; tüm vakaların 26'sında (%84,1) bu testin geri olduğu saptandı. Bunların 113'ü (%54,9) dirençli grupta iken 93'ü (%45,1) iyi kontrollü grupta yer aldı. Her iki grup arasında ilk başvurudaki DGTT sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu ( $p=0,008$ ). Son başvuru anındaki DGTT sonuçlarına bakacak olursak; 207 (%84,5) hastada gerilik mevcutken, bunların 115'i (%55,6) dirençli, 92'si (%44,4) iyi kontrollü grupta yer aldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak DGTT sonuçları açısından yine anlamlı derecede fark bulundu ( $p=0,001$ ). Tablo-17 ve Şekil-20'de hastaların ilk ve son başvurularındaki gerilik saptanan DGTT sonuçları karşılaştırmalı olarak görülmektedir.

**Tablo-17:** Gerilik Saptanan Denver Gelişimsel Tarama testlerinin Değerlendirilmesi

Gruplar	Başvuru DGTT		Son DGTT	
	n	%	n	%
Dirençli grup	113	54,8	115	55,6
İyi kontrollü grup	93	45,2	92	44,4
Hasta sayısı/ oranı	206	100	207	100

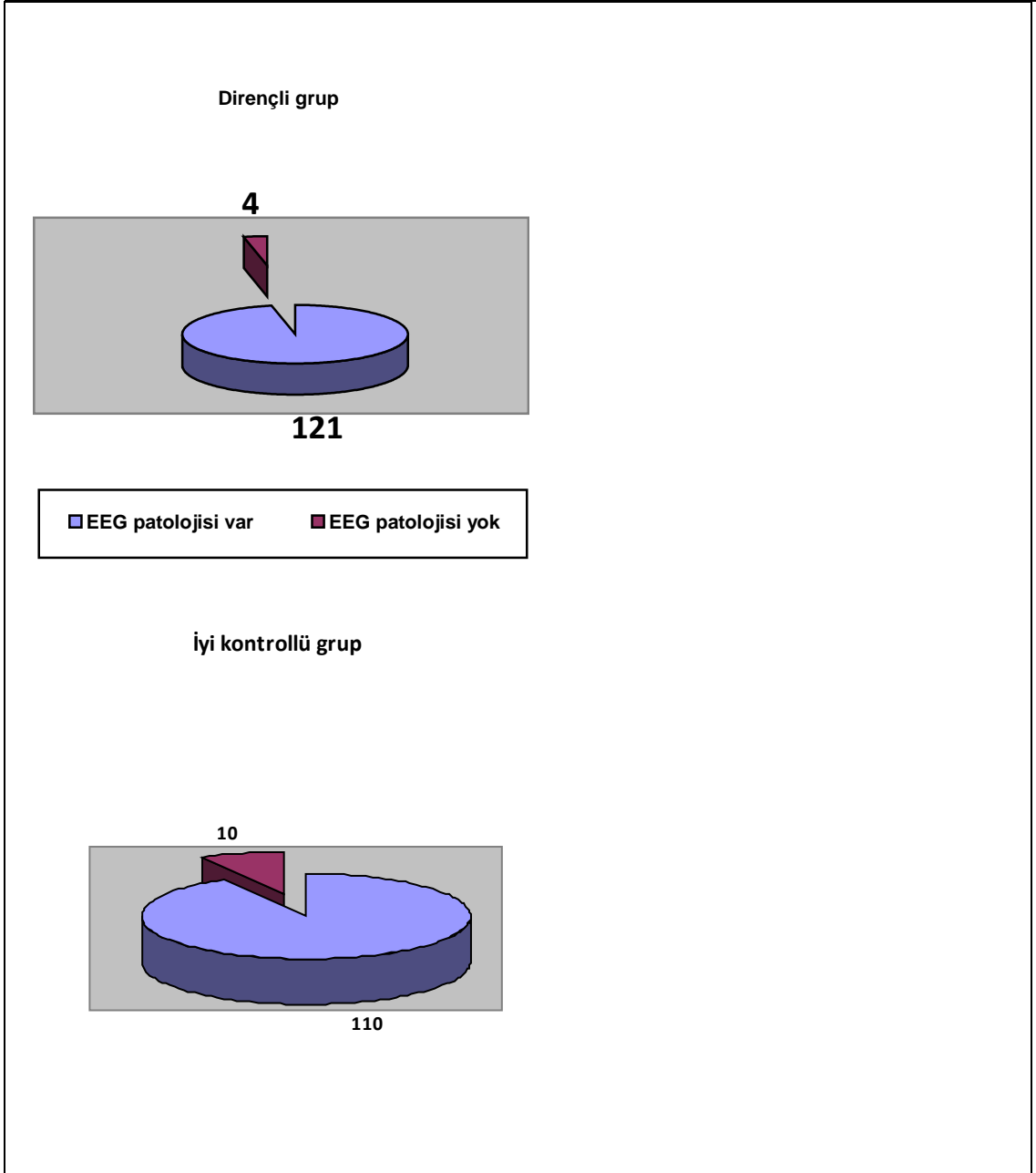


**Şekil-20:** Gerilik Saptanan Denver Gelişimsel Tarama testlerinin Değerlendirilmesi

Hastalar başvuru anındaki EEG sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; tüm hastaların 231'inin (%94,3) başvuru anındaki EEG sonuçlarının patolojik olduğu görüldü. Bunların 121'i (%52,4) dirençli, 110'u (%47,6) iyi kontrollü grupta yer aldı. Dirençli grupta yer alan 125 (%51) hastanın 121'inin (%96,8) başvuru anındaki EEG'si patolojikti. Başvuru sırasındaki EEG patoloji varlığı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0,102$ ). Tablo-18 ve Şekil-21 ve 22'de hastaların başvuru anındaki EEG patoloji varlığı açısından değerlendirilmesi görülmektedir.

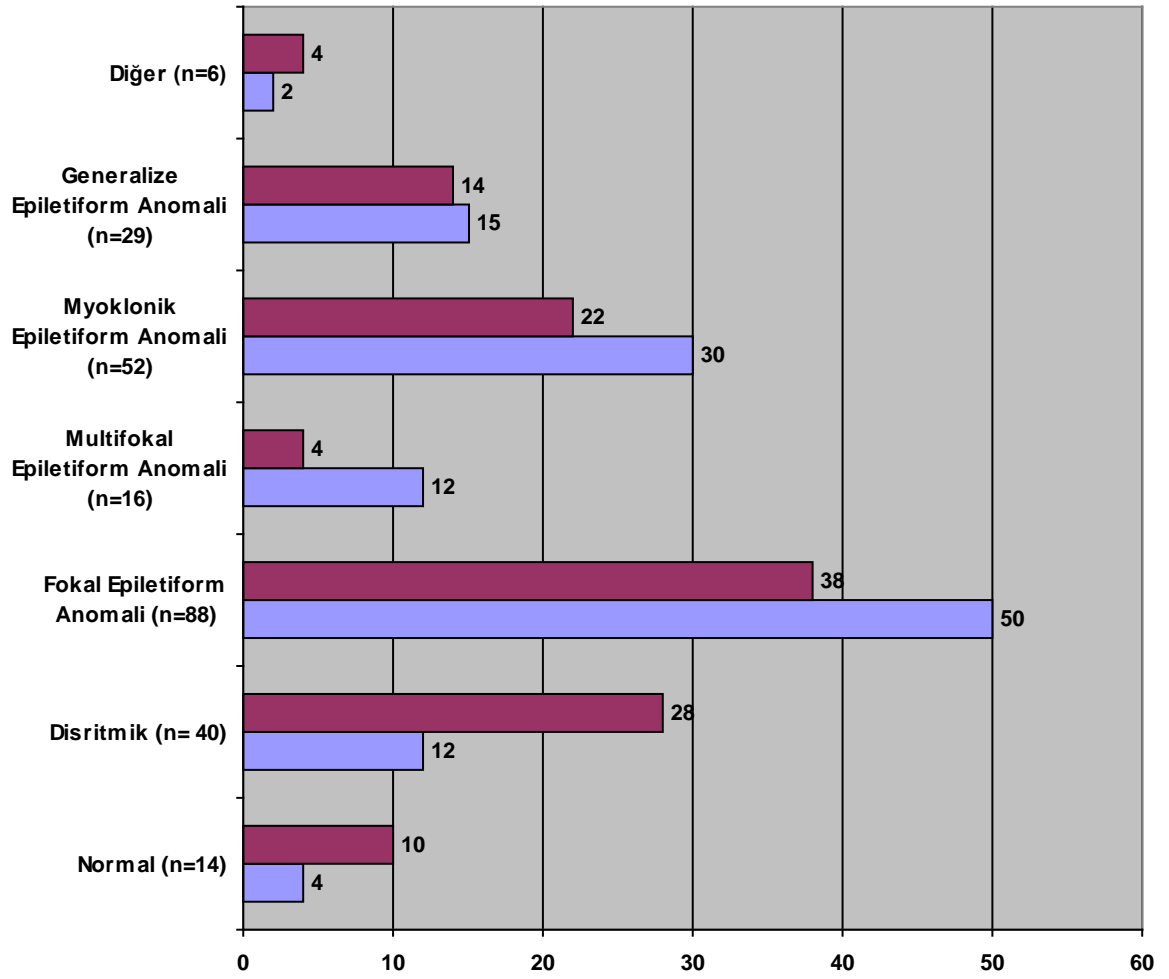
**Tablo-18:** Hastaların İlk Başvurudaki EEG Patoloji Varlığı Açısından Değerlendirilmesi

EEG patolojisi	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Var	231	94,3	121	96,8	110	91,7
Yok	14	5,7	4	3,2	10	8,3
Toplam	245	100	125	100	120	100



**Şekil 21 ve 22:** Hastaların İlk Başvurudaki EEG Patoloji Varlığı Açısından Değerlendirilmesi

Başvuru EEG'lerinde patoloji saptanan hastaların sonuçları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; patolojik EEG bulgusu olan 231 (%94,3) hasta arasında en fazla patoloji tipi, 88 (%35,9) hastada bulununan fokal epiletiform anomali olarak saptandı. Bunların 50'si (% 56,8) dirençli, 38'i (%43,2) iyi kontrollü grupta yer aldı. Her iki grupta da en fazla görülen EEG patolojisi fokal epiletiform anomali (%35,9) olarak bulundu. İkinci sırada yer alan patoloji olan myoklonik epiletiform anomali 52 (%21,2) hastanın EEG'sinde saptandı. Dirençli grupta en fazla saptanan patoloji fokal epiletiform anomali (%40) iken, ikinci sırada myoklonik epiletiform anomali (%24) olduğu görüldü. İyi kontrollü grupta da en fazla saptanan patoloji fokal epiletiform anomali (%31,7) iken ikinci sırada disritmi (%23,3) yer aldı. Her iki grup arasında başvuru EEG sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p=0,01$ ). Tablo-19 ve Şekil-23'de hastaların başvuru EEG sonuçları görülmektedir.



	Normal (n=14)	Disritmik (n=40)	Fokal Epiletiform Anomali	Multifokal Epiletiform Anomali	Myoklonik Epiletiform Anomali	Generalize Epiletiform Anomali	Diğer (n=6)
■ iyi kontrollü grup (n=120)	10	28	38	4	22	14	4
■ dirençli grup (n=125)	4	12	50	12	30	15	2

**Şekil-23:**Hastaların Başvuru EEG Sonuçları

**Tablo-19:**Hastaların Başvuru EEG Sonuçları

EEG	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Normal	14	5,7	4	3,2	10	8,4
Disritmik	40	16,3	12	9,6	28	23,3
Fokal Epiletiform Anomali	88	35,9	50	40	38	31,7
Multifokal Epiletiform Anomali	16	6,6	12	9,6	4	3,3
Myoklonik Epiletiform Anomali	52	21,2	30	24	22	18,3
Generalize Epiletiform Anomali	29	11,9	15	12	14	11,7
Diğer	6	2,4	2	1,6	4	3,3
Toplam hasta	245	100	125	100	120	100

Son başvuruda tüm hastalardan 200'ünün (%81,6) EEG'si patolojik olarak değerlendirildi. Patolojik EEG sonuçları arasında ilk sırada disritmi (%29,8) saptanırken, ikinci sırada fokal epiletiform anomali (%25,7) olarak değerlendirildi. Dirençli grupta yer alan hastalardan 110 hastanın (%88) EEG'si patolojik olarak saptanırken en fazla bulunan patoloji disritmi olarak değerlendirildi (36 hasta; %28,8). İkinci sırada fokal epileptiform anomali yer aldı (37 hasta; %28). İyi kontrollü grupta ise 90 hastanın (%75) EEG'sinde patoloji mevcuttu. En fazla patoloji disritmi şeklindeydi (37 hasta; %30,8). İkinci sırada fokal epileptiform anomali yer aldı (28 hasta; %23,3). Son başvuruda iki grup arasında EEG patolojisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,02$ ). Tablo-20'de hastaların son kontroldeki EEG'lerin özellikleri görülmektedir.

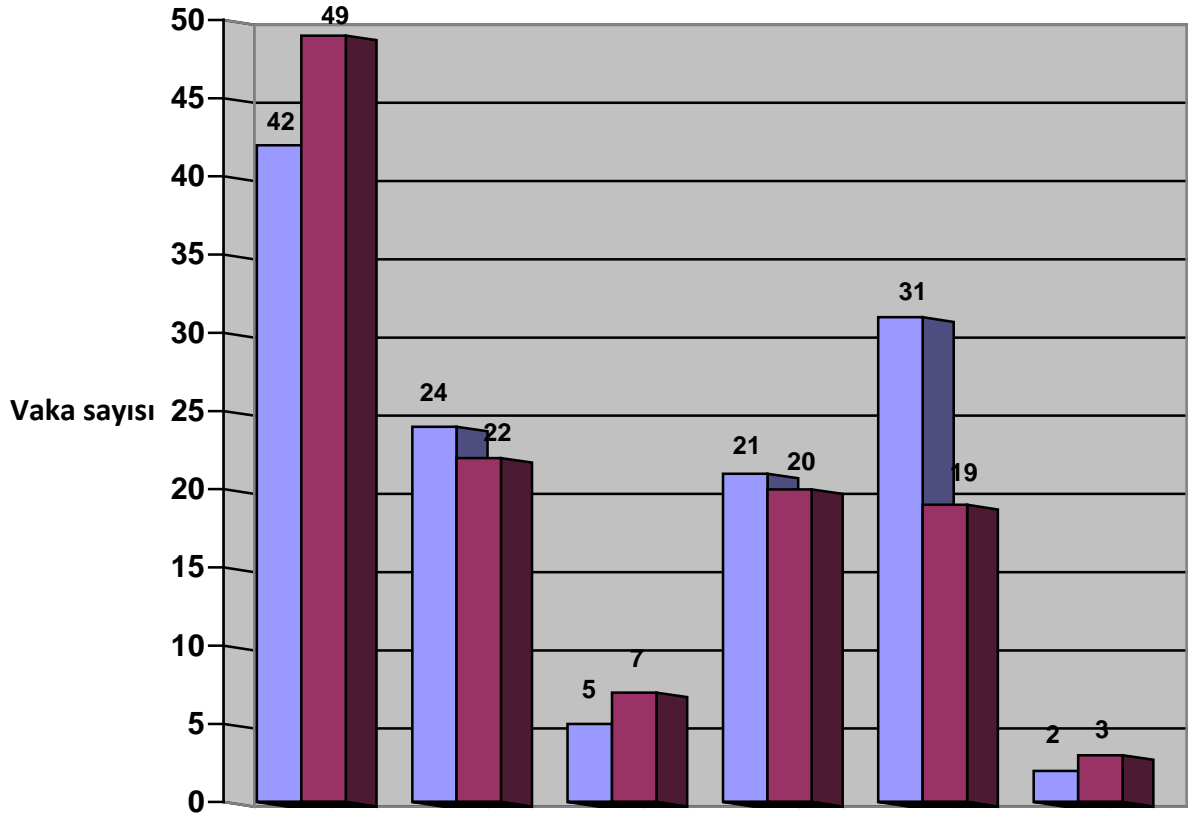
**Tablo-20:**Hastaların Son Kontroldeki EEG Sonuçları

EEG	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Normal	45	18,4	15	12	30	25
Disritmik	73	29,8	36	28,8	37	30,8
Fokal Epiletiform Anomali	63	25,7	35	28	28	23,3
Multifokal Epiletiform Anomali	9	3,7	5	4	4	3,3
Myoklonik Epiletiform Anomali	23	9,4	18	14,4	5	4,2
Generalize Epiletiform Anomali	31	12,7	15	12	16	13,3
Diğer	1	0,4	1	0,8	0	-
Toplam hasta	245	100	125	100	120	100

Hastaların Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRI) sonuçlarına bakıldığında; tüm hastalar arasında 154 (%62,8) hastanın MRI sonucunda patoloji olduğu tespit edildi. Bu hastaların 83'ü (%53,9) dirençli grupta, 71'i (%46,1) iyi kontrollü grupta yer aldı. İki grup arasında MRI bulgularının varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,354$ ). MRI bulguları pozitif olan hastaların sonuçları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; her iki grupta da toplam 50 (%20,4) hasta ile ilk sırada ensefalomalazi yer aldı. Bu gruptaki hastaların 31'i (%62) dirençli, 19'u (%38) iyi kontrollü hastalar arasındaydı. Pozitif MRI bulguları olan 154 (%62,8) hasta arasında ikinci sırada toplam 46 (%29,8) hasta ile serebral atrofi bulguları olan grup yer aldı. MRI bulguları pozitif olan tüm hastalar arasından gelişimsel serebral anomalisi saptanan 41 (%26,6) hastanın 21'i (%51,2) dirençli grupta, 20'si (%48,8) iyi kontrollü grupta yer aldı. Hastaların hiç birinde mezengial temporal skleroz saptanmadı. Tablo-21 ve Şekil-24'de hastaların MRI bulguları görülmektedir.

**Tablo-21:**Hastaların MRI Bulguları

MRI bulgusu	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Normal	91	37,2	42	33,6	49	40,9
Patolojik	154	62,8	83	66,4	71	59,1
Serebral atrofi	46	18,8	24	19,2	22	18,3
Kanama/enfarkt/tromboz	12	4,9	5	4	7	5,8
Gelişimsel serebral anomali	41	16,7	21	16,8	20	16,7
Ensefalomalazi	50	20,4	31	24,8	19	15,8
Diğer	5	2	2	1,6	3	2,5
Toplam hasta	245	100	125	100	120	100



	Normal (n=91)	Serebral atrofi (n=46)	Kanama/enfarkt/tromboz (n=12)	Gelişimsel serebral anomali (n=41)	Ensefalomalazi (n=50)	Diğer (n=5)
Dirençli grup	42	24	5	21	31	2
İyi kontrollü grup	49	22	7	20	19	3

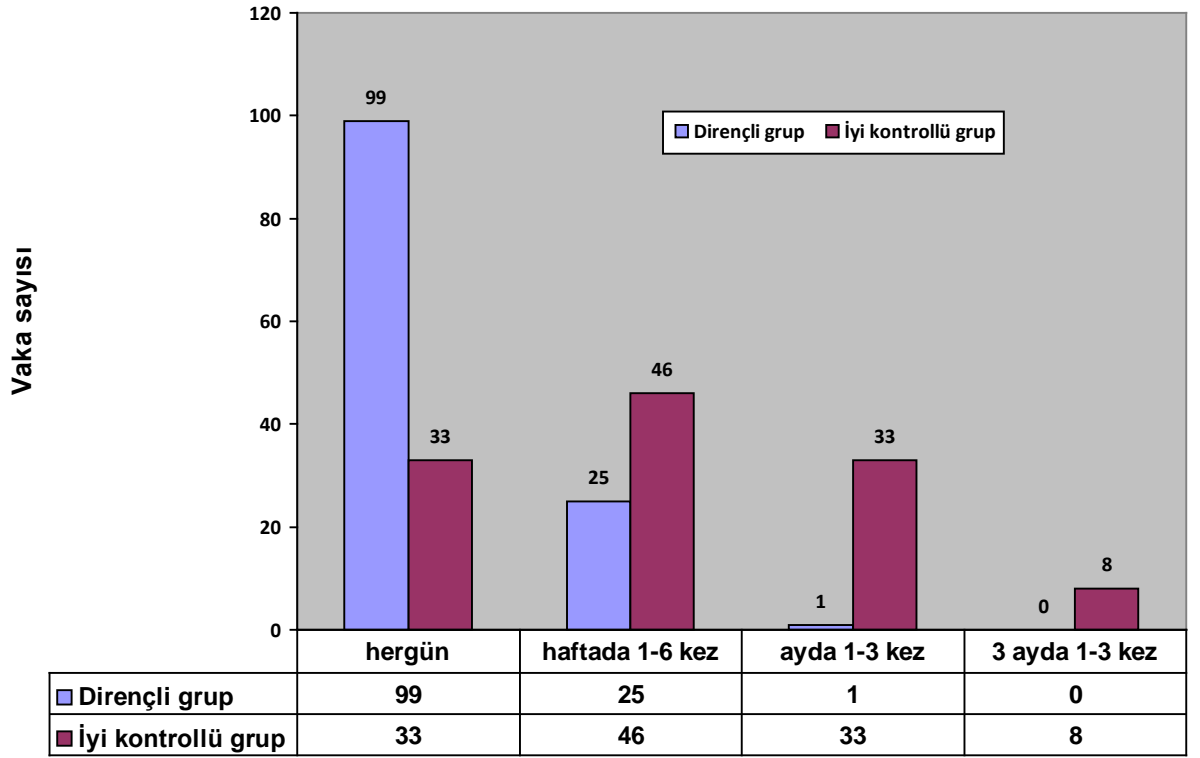
**Şekil- 24:** Hastaların MRI Bulguları



Hastaların ilk nöbet geçirme sıklığına baktığımızda 132 (%53,9) hastanın ortalama hergün nöbet geçirdiği görüldü. Bunların 99'u (%75) dirençli grupta iken 33'ü (%25'i) iyi kontrollü grupta yer aldı. Tüm hastalar arasında 71 (%29) hastanın ilk değerlendirildiğinde haftada ortalama 1- 6 kez nöbet geçirdiği görüldü. 3 ayda ortalama 1-3 kez nöbet geçiren 8 (%3,2) hastanın tümü iyi kontrollü grupta yer aldı. İlk nöbet geçirme sıklığı açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ). Hastaların ilk nöbet geçirme sıklıkları Tablo-22 ve Şekil-25 de görülmektedir.

**Tablo-22:**Hastaların İlk Nöbet Geçirme Sıklıkları

İlk Nöbet Geçirme Sıklıkları	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Her gün	132	53,9	99	79,2	33	27,5
Haftada 1-6 nöbet	71	29	25	20	46	38,3
Ayda 1-3 nöbet	34	13,9	1	0,8	33	27,5
Üç ayda 1-3 nöbet	8	3,2	0	0	8	6,7
Toplam	245	100	125	100	120	100

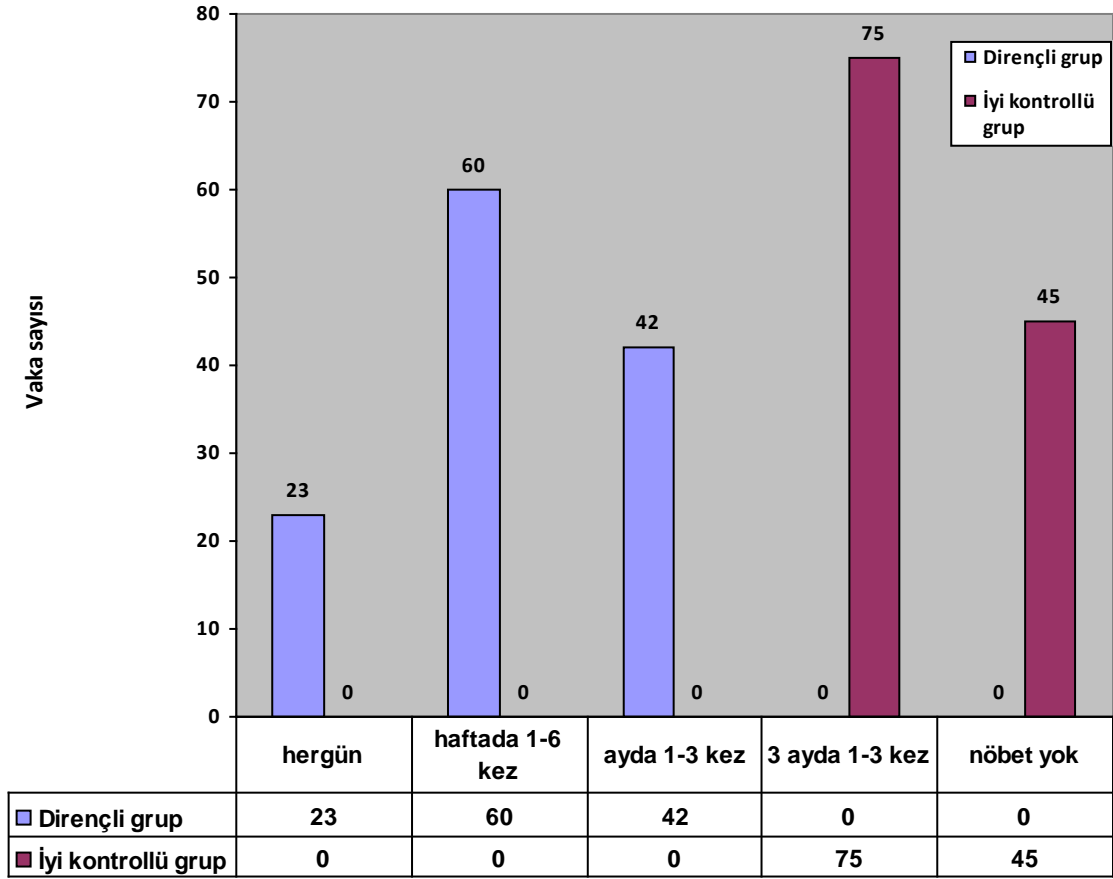


**Şekil-25:** Hastaların İlk Nöbet Geçirme Sıklıkları

Hastaların son değerlendirmede nöbet geçirme sıklığına baktığımızda ortalama hergün nöbet geçiren 23 (%9,4) hastanın tümünün dirençli grupta yer aldığı görüldü. Haftada 1-6 nöbet geçiren 60 (%24,5), ayda 1-3 nöbet geçiren 42 (%17,1), üç ayda 1-3 nöbet geçiren 75 (%30,6) hasta olduğu tespit edildi. Hiç nöbeti olmayan 45 (%18,4) hastanın tümü iyi kontrollü grupta yer aldı. Son değerlendirilmede nöbet geçirme sıklığı açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Hastaların son nöbet geçirme sıklıkları Tablo-23 ve Şekil-26'da görülmektedir.

**Tablo-23:**Hastaların Son Nöbet Geçirme Sıklıkları

Son Nöbet Geçirme Sıklıkları	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Her gün	23	9,4	23	18,4	-	-
Haftada 1-6 nöbet	60	24,5	60	48	-	-
Ayda 1-3 nöbet	42	17,1	42	33,6	-	-
Üç ayda 1-3 nöbet	75	30,6	-	-	75	62,5
Nöbeti yok	45	18,4	-	-	45	37,5
Toplam	245	100	125	100	120	100



**Şekil-26:** Hastaların Son Nöbet Geçirme Sıklıkları

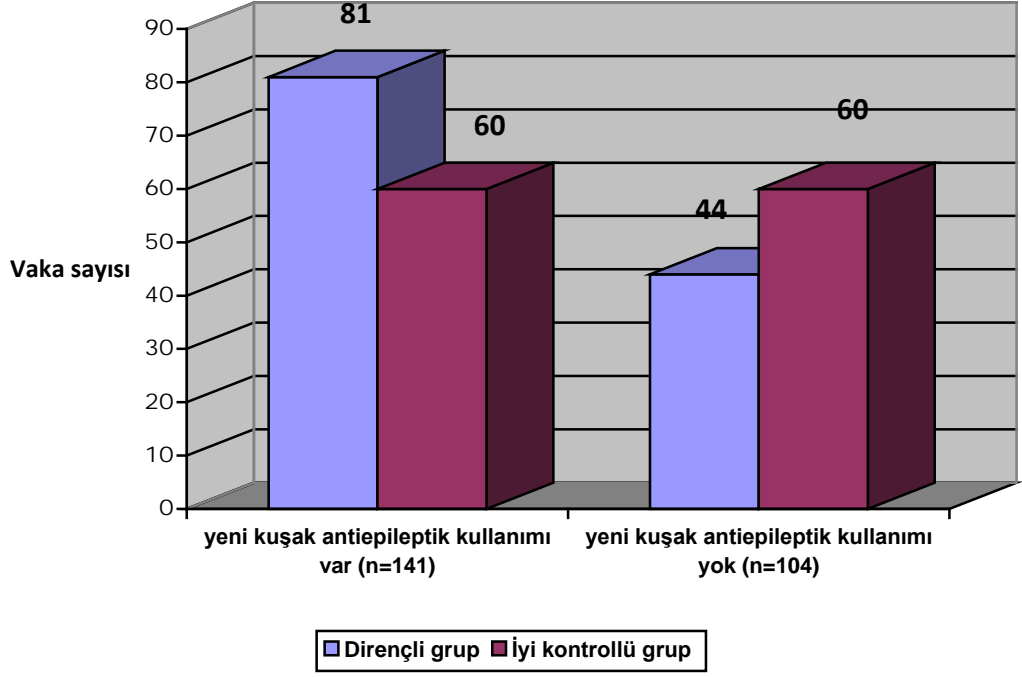
Hastaların izlem süresince kullandığı antiepileptik ilaç sayılarına göre dağılımına bakıldığında, dirençli grupta yer alan hastalar 3-10 (ortalama:6±2)

arası değişik ilaç/ilaç kombinasyonu kullanmışken, iyi kontrollü grupta yer alan hastaların 3-7 (ortalama:4±1) arası değişik ilaç/ilaç kombinasyonu kullanmıştı. Kullanılan antiepileptik ilaç sayıları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p<0,01$ ).

Hastalar arasında yeni kuşak antiepileptik kullanan toplam 141 (%57,6) hasta yer aldı. Bunların 81 'i (%57,4) dirençli grupta yer alırken, 60'ı (%42,6) iyi kontrollü gruptaydı. Dirençli gruptaki hastaların 81'inde (%64,8), İyi kontrollü grupta yer alan hastaların da yarısında yeni kuşak antiepileptik kullanımı mevcuttu. Her iki grup arasında yeni kuşak antiepileptik kullanımı açısından anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,021$ ). Hastaların yeni kuşak antiepileptik kullanımı açısından dağılımı Tablo-25 ve Şekil-27' de görülmektedir.

**Tablo-24:** Hastaların Yeni Kuşak Antiepileptik Kullanımı Açısından Dağılımı

Yeni kuşak antiepileptik kullanımı	Hasta sayısı/ yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Var	141	57,6	81	64,8	60	50
Yok	104	42,4	44	35,2	60	50
Toplam	245	100	125	100	120	100



**Şekil 27:** Hastaların Yeni Kuşak Antiepileptik Kullanımı Açısından Dağılımı

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Epilepsi tekrarlayan nöbet eğilimi ile karakterize tüm dünyada yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemi olup aynı zamanda çocuklarda en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklardan biridir (1). Dirençli epilepsi yaşam kalitesinde ciddi anlamda bozulmaya neden olan önemli bir bozukluk olmasının yanı sıra, depresyon ve düşük okul başarısı, davranışsal bozukluklar gibi psikiyatrik problemleri beraberinde getirmektedir. Bu durum pek çok ebeveynde duygusal olarak etkilenmeye neden olmaktadır (122). Buna ek olarak dirençli epilepsi; kontrol edilemeyen nöbetlere bağlı aspirasyon, kardiyak aritmiler, elektrolit dengesizliği, beyin ödemi, böbrek yetmezliği, açıklanamayan ani ölüm ve dirençli status epileptikus gibi bir kısmı potansiyel hayatı tehdit edici tıbbi sorunlara yol açar (100).

Tüm bu olumsuz durumlar göz önünde bulundurulduğunda dirençli epilepsi gelişme riski yüksek olan çocukların erken belirlenmesi, ebeveyn desteği ve bakımına yardımcı olabileceği gibi farklı tedavi yöntemlerinin dikkate alınması konusunda yol gösterici olacaktır. Bizim çalışmamızın temel amaçlarından biri dirençli epilepsi insidansını belirlemek dışında bu tahmin ettirici etmenlerin ortaya konmasıdır.

Literatürde yer alan çalışmalarda tedaviye dirençli epilepsinin konsensusa varılmış bir tanımına rastlanmamaktadır. Farklı çalışmalarda uygulanan tedavi yöntemi, ilaçların sayısı ve süresi ile nöbetlerin sıklığı ve gözlem süreleri arasında geniş farklılıklar görülmektedir (95-97). Bu duruma hasta popülasyonundaki çeşitlilik ve epilepsi sendromunun heterojenik özellikleri sebep olmaktadır. Son olarak 2006 yılında 550 hastanın alındığı çalışmada dirençli epilepsi; en az üç antiepileptik ilacı tek tek veya kombine şekilde kullanan ve 2 yıl boyunca takip edilen, her ay en az bir nöbet geçiren hastalar şeklinde tanımlanmıştır (118). Epilepside direnç gelişimine neden olabilecek bir takım etmenler olduğu düşünülerek bunların etkilerini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır.

Literatürde uygun ve etkin tıbbi tedaviye karşın vakaların ortalama %10-30'unda nöbet kontrolü sağlanamamakta ve bu vakalar dirençli gruba girmektedir (5,110-115). Berg ve Shinnar'ın (61) 1996 yılında yaptığı çalışmada 500 hasta alınmış ve dirençli epilepsi oranı %15,2 olarak bulunmuştur. 2001 yılında 613 hasta ile yapılan başka bir çalışmada dirençli epilepsi oranı %13,3 olarak bulunmuştur (116). En son 2006 yılında yapılan bir çalışmada dirençli epilepsili hastalar, hastaların %13-20'sini oluşturur. Bu hasta grubunda birden çok ilaçla bile nöbet kontrolü sağlanamaz ve kötü prognoz söz konusudur (59). Literatürde saptanan bu insidans farklılıklarının nedeni çalışma grubundaki vakaların yaş farkı ve muhtemelen kabul gören farklı dirençli epilepsi kriterlerinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda en az iki yıl Uludağ Üniversitesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nden epilepsi tanısı ile takip edilen, üç ve daha fazla antiepileptik ilacı tek tek veya kombinasyonlar halinde ve etkin serum seviyesinde almasına rağmen üç ay nöbetsiz dönemi olmayan, ortalama her ay bir nöbet geçiren hastalar dirençli epileptik hastalar olarak kabul edilmiştir. Konvülsiyon nedeni ile acilde kullanılan, epileptik status esnasında kullanılan, ilaç düzeyi oluşturulamadan veya ilaç yan etkisi ortaya çıktığından kesilen ilaçlar üç ilaca dahil edilmemiştir. Dirençli epilepsi insidansı %16,3 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Literatürde dirençli epilepsinin erkeklerde daha sık olduğu bildirilmektedir (123) 2008 yılında Pakistan'da 442 hastanın alındığı bir çalışmada dirençli epilepsinin erkeklerde daha fazla olduğu saptanmıştır (124). Çalışmamızda hastaların cinsiyet açısından dağılımına bakıldığında tüm hastaların 120'si (%49) kızlardan, 125'i (%51) erkeklerden oluşmaktaydı. Dirençli grubun %56'sı erkek iken, iyi kontrollü grubun %45,8'i erkek olarak bulundu. Her iki grup karşılaştırıldığında dirençli gruptaki erkek oranının iyi kontrollü gruba göre yüksek olduğu bulundu. Fakat her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p < 0,05$ ). Bununla birlikte dirençli grupta erkek cinsiyet oranının (%56), iyi kontrollü grupta kız cinsiyet oranının (%54,2) yüksek olması dikkat çekiciydi.

Literatürde çocukluk çağı epilepsilerinde direnç gelişimi açısından risk faktörü olarak söz edilen diğer bir ölçüt nöbetlerin başlama yaşıdır.

Yapılan farklı çalışmalarda nöbetin başlama yaşı ile dirençli epilepsi arasındaki ilişki incelenmiştir. Karen ve arkadaşlarının 2003 yılında dirençli epilepsi risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptığı bir çalışmada, 1 yaş altında başlayan nöbetlerin dirençli epilepsi gelişimi açısından risk faktörü olduğu bulunmuştur (125). Berg ve Shinnar'ın (100) yaptıkları 76 dirençli epilepsili hasta çocukları içeren bir vaka kontrol çalışmasında, dirençli gruptaki hastaların %52,6' sında ilk nöbetin bir yaşından önce başladığı, kontrol grubunda ise bu oranın %9,4 olduğunu bulmuşlardır. Yine Chawia (126) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dirençli epilepsi grubunda ilk nöbetin 1 yaş altında görülme oranı %66, Ohtsuka ve arkadaşlarının (127) yaptığı çalışmada ise bu oran %53 olarak saptanmıştır. Yapılan diğer pek çok çalışmada bu oran dirençli epilepsi grubunda %50-60 arasında değişmekle birlikte iyi kontrollü epilepsi grubunda ise bu oranın %10-20 arasında olduğu görülmektedir (100). Literatürdeki diğer çalışmalarda da, benzer şekilde ilk nöbetin bir yaşından önce başlamasının, dirençli epilepsi için risk faktörü olduğu bulunmuştur (87,100,103,105,107,118). En son 2014 yılında Lisu ve arkadaşlarının Çin'de 649 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada da benzer şekilde ilk nöbetin başlama 1 yaşından önce başlaması direnç gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (128). Nöbetlerin bir yaş altında başlamasının gelişmekte olan beyinde epileptogeneze kalıcı yatkınlık sağlayarak direnç gelişimine neden olabildiği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde dirençli gruptaki hastaların %61,6'sı, iyi kontrollü gruptaki hastaların ise %48,3'ünün ilk nöbetinin bir yaşından önce başladığı bulundu. Çalışmamızda literatürde diğer birçok çalışmaya benzer şekilde ilk nöbet başlama yaşının özellikle bir yaş altında olmasının dirençli epilepsi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

Daha önce yapılan çalışmalarda üzerinde durulan bir diğer önemli ölçüt de nöbet tipidir. Hastaların ilk nöbet tiplerini literatürle birlikte değerlendirdiğimizde, yapılan bir çalışmada dirençli epilepsi grubunda en sık görülen nöbet tipi myoklonik nöbet iken (88), diğer bir grup çalışmada fokal başlangıçlı nöbet (125,129), başka bir çalışmada ise generalize tonik nöbet



en sık görülen nöbet tipi olarak bulunmuştur (100, 118, 126). Udani ve arkadaşlarının (130) ve Huttenlocher ve arkadaşlarının (131) yaptıkları çalışmalarda başlangıç nöbet tipi ile direnç gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Singhvi ve arkadaşlarının (132) erişkinler üzerinde yaptıkları çalışmada odak ilişkili nöbetlerin direnç gelişiminde kötü prognostik etmen olduğu sonucu çıkmıştır. Burada çalışmalar arasında görüş birliği sağlanamamıştır. Bizim çalışmamızda da bazı çalışmalarını destekler nitelikte dirençli epilepsili hastalarda başlangıçta en sık görülen nöbet tipi myoklonik vasıflı nöbet iken, ikinci sırada eşit oranda fokal başlangıçlı generalize ve generalize tonik nöbet yer aldı. Literatürler arasındaki bu farklılıkların nedeni nöbeti tanıyan kişinin nöbet hakkındaki tecrübe ve bilgisidir. Çünkü bu nöbetlerin büyük birçoğu hekim tarafından görülmemekte, aile tarafından tarif edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda nöbet tipi sayısı ile direnç gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Eriksson ve arkadaşlarının (5) yaptıkları çalışmada ve diğer bir takım çalışmalarda birden fazla nöbet tipi birlikteliğinde nöbet kontrolünün en zayıf olduğuna dikkat çekilmiştir (130,131). Steffenburg ve ark.'larının (133) yaptıkları çalışmada nöbet tipi sayısının (aynı hastadaki nöbet çeşitliliği) tek başına dirençli epilepsi riskini artırdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde üç ve daha fazla sayıda değişik nöbet geçiren hastaların dirençli grupta daha fazla olduğu, nöbet çeşitliliği ile dirençli epilepsi arasında anlamlı ilişki olduğu ( $p<0,05$ ) bulundu.

Direnç gelişiminde üzerinde durulması gereken diğer konu epilepsi etiyojisidir. Çünkü altta yatan patoloji kaldırılmadıkça nöbeti kontrol altına almak zordur. Epilepsi tiplerine göre vakaların prognozunun irdelendiği çalışmalara bakıldığında Berg ve ark.'larının (134) 83 dirençli epilepsili hastayı aldıkları çalışmada hastaların %52,2'sinin semptomatik tip epilepsi grubuna girdiği bulunmuştur. Chawla ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada dirençli epilepsi grubunda semptomatik etiyoji %80 saptanırken, iyi kontrolü grupta ise sadece %2,8 tespit edilmiştir (126). Aynı çalışmada perinatal asfiksiye bağlı hipoksik iskemik beyin hasarı semptomatik epilepsinin temel

nedeni olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada dirençli epilepsi grubunda en sık semptomatik etiyolojik neden perinatal asfiksi olarak tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada da semptomatik etiyoloji dirençli epilepsi grubunda %55,6 iken, iyi kontrollü epilepsi grubunda %20,5 saptanmıştır (105). Ohtsuka ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada dirençli epilepsi grubunda semptomatik etiyoloji oranını %52 tespit etmişler ve iyi kontrollü gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamışlardır (102). Literatürdeki diğer çalışmalarda da semptomatik epilepsinin dirençli epilepsi gelişmesi için risk faktörü olduğu bulunmuştur. (117,125,128). Bizim çalışmamızda da diğer literatürle uyumlu şekilde tüm hastaların %55,5'inde var olan semptomatik etiyoloji ilk sırada yer alırken 2. sırada %24,1 ile idiyopatik etiyoloji yer aldı.

Semptomatik etiyolojiye neden olan etmenlere bakıldığında Chawla ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada dirençli epilepsi grubunda en sık neden perinatal asfiksyken, iyi kontrollü grupta en sık neden nörosistiserkoza bağlı kalsifiye granülom olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada Hindistan'da sık görülen nörosistiserkoza dirençli epilepsi grubunda rastlanmamıştır (125). Gelişmiş ülkelerde en sık semptomatik etiyoloji nedeni perinatal asfiksi ve kortikal gelişimsel anormallik olarak bildirilmektedir (135). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde hem dirençli epilepsi grubunda hem de iyi kontrollü grupta en sık perinatal asfiksi ve iskemi neden olmaktadır. İkinci sıklıkta ise yapısal beyin anomalileri görülmektedir. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Febril konvülsiyonun muhtemel hipertermi sırasında ortaya çıkan hipokampal hasar mekanizmasıyla epilepsi gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Ateşli nöbet ve direnç gelişimi arasındaki ilişki birçok çalışmada irdelenmiştir. Moinuddin ve arkadaşlarının (136) 2009 yılında yaptığı bir çalışmada ateşli nöbet geçirmenin direnç gelişimi açısından tahmin ettirici bir faktör olduğu saptanmışken, çalışmaların çoğunda febril konvülsiyon öyküsü ile direnç gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (5,100,102,107,110,126,128,132). Çalışmamızda hastalar febril konvülsiyon geçirme öyküsüne göre değerlendirildiğinde tüm hastaların 42'sinde (%17,1) febril konvülsiyon geçirme öyküsü bulunduğu görüldü. Bunların 24'ü (%57,1)

dirençli grupta yer alırken, 18'i (%42,9) iyi kontrollü gruptaydı. Fakat her iki grup arasında febril konvülsiyon geçirme öyküsü açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bunun nedeni çocuklarda febril konvülsiyonun prognozunun iyi olması ve sıklıkla santral sinir sistemi hasarı oluşturmaması olabilir. Çalışmamızda bu açıdan literatürde yer alan diğer bazı çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildi (100,102,107,110,126,128,132).

Chawla ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada dirençli epilepsi grubunda mikrosefali oranı %58 iken, iyi kontrollü epilepsi grubunda ise %2 saptanmıştır (126). Berg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da mikrosefali dirençli epilepsi grubunda %23,7, iyi kontrollü epilepsi grubunda ise %3,1 saptanmış, mikrosefalinin direnç gelişimi için bağımsız bir risk etmenidir (100). Benzer şekilde Moinuddin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada dirençli epilepsi grubunda mikrosefali %93 oranında saptanmıştır (136). Bizim çalışmamızda da hastaların 49'una (%20) mikrosefalinin eşlik ettiği görüldü. Bunların 31'i (%63,2) dirençli grupta yer alırken, 18'i (%36,8) iyi kontrollü gruptaydı. Her iki grup arasında mikrosefali varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda literatürü destekler biçimde mikrosefali dirençli epilepsi grubunda iyi kontrollü epilepsi grubuna kıyasla anlamlı derecede sık saptandı. Bu da mikrosefalinin çocukluk çağı epilepsisinde tahmin ettirici bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Oskoui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dirençli epilepsi grubunda mental retardasyon oranı iyi kontrollü gruba göre daha yüksek bulunmuştur (103). Daha önce yapılmış diğer çalışmalarda da yine benzer sonuçlar elde edilmiştir (100,104-107,126,128). Bu açıdan yapılmış en geniş kapsamlı çalışma, Steffunburg ve arkadaşlarının yaptığı (133) 636 hastadan oluşan çalışmalarıdır. Burada dirençli epilepsisi olan 44 hastanın % 80'inde mental retardasyon mevcut iken kontrol grubunda bu oran %63 olarak bulunmuş ve mental retardasyonun dirençli epilepsi gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların 207'sinin (%84,5) mental retarde olduğu saptandı. Bu mental retardasyonlu hastaların 115'inin (%55,6) dirençli grupta, 92'si (%44,4) iyi kontrollü grupta yer aldı. Dirençli

grupta yer alan 125 (%51) hastanın 115'inde (%92) mental retardasyon olduğu görüldü. Literatüre benzer şekilde her iki grup arasında eşlik eden mental retardasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,05$ ).

Gururaj ve arkadaşlarının dirençli epilepsi risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada hastada nöromotor gelişim geriliği ve nörolojik defisit bulunması önemli bir risk oluşturmaktadır (137). Bizim çalışmamızda da mental retardasyon yanında nörolojik defisitlerden serebral palsi de dirençli epilepsi grubunda anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Literatürde benzer sonuçlar elde edilen birçok çalışma bulunmaktadır (126,138)

Doğumda hipoksi öyküsünün varlığı açısından değerlendirildiğinde; Gururaj ve arkadaşlarının (118) yaptıkları çalışmada dirençli gruptaki hastaların %25'inde doğumda hipoksi öyküsü varken kontrol grubunda bu oran %6 bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bergamsco ve arkadaşlarının 371 hipoksi ile ilişkili olabilecek nörolojik problemi olan yenidoğanı, 362 sağlıklı yenidoğan grubuyla karşılaştırarak yaptıkları bir çalışmada perinatal hipoksinin epilepsi etyolojisi ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (45). Literatürde doğumda hipoksi öyküsünün varlığının dirençli epilepsi gelişimi için bir risk faktörü oluşturmadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır (61,99,139). Bizim çalışmamızda da hipoksik doğum öyküsü bulunan 113 (%46,1) hastanın 64'ü (%56,6) dirençli grupta, 49'u (%43,4) iyi kontrollü grupta yer aldığı görüldü. Çalışmamızda yapılmış diğer bazı çalışmalarını destekler şekilde doğumda hipoksi öyküsünün varlığı ile dirençli epilepsi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (61,99,139).

Literatürde yapılan çalışmaların pek çoğu yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olan hastalarda dirençli epilepsi sıklığının arttığını ortaya koymaktadır (61,88,99,102,106). Bu da beyin gelişiminin hızlı olduğu bu dönemde ortaya çıkan hasarın ileri yaşlara göre daha kuvvetli epileptojenik odaklar oluşturmasıyla ilişkilendirilebilir. Bir diğer nokta ise bu çocuklarda perinatal asfiksi öyküsü, konjenital malformasyonlar gibi dirençli epilepsi gelişiminde önemli rol oynayan nedenlerin sık bulunmasıdır. Gururaj ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da (118) dirençli gruptaki hastaların %18'inde yenidoğan konvülsiyonu öyküsü bulunmaktadır. Yenidoğan konvülsiyonu ile direnç gelişimi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Fakat literatürde birçok çalışmada da yenidoğan döneminde konvülsiyon öyküsünün varlığının dirençli epilepsi gelişimi için bir risk faktörü oluşturmadığı gösterilmiştir (61,99,139). Bizim çalışmamızda da hastaların 63'ünde (%25,7) yenidoğan döneminde konvülsiyon öyküsü bulunmaktaydı. Bunların 33'ü (%52,4) dirençli grupta yer alırken, 30'u (%47,6) iyi kontrollü gruptaydı. Çalışmamızda daha önceki çalışmaları doğrular biçimde yenidoğan konvülsiyonu açısından dirençli ve iyi kontrollü epilepsi grubundaki hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Yapılan çalışmalarda yenidoğan döneminde görülen konvülsiyonların %2-3'ünden hipoglisemi sorumludur(140,141). Özellikle uzun süreli veya tekrarlayan semptomatik hipoglisemilerde, hipoglisemik beyin hasarı nedeniyle nörolojik morbidite görülebilir(142). Deneysel çalışmalarda immatür beynin hipogliseminin, zararlı etkilerine daha dirençli olduğu gösterilmiştir. Serebral oksidatif metabolizma için glikoz primer yakıttır, laktat ve keton cisimleri alternatif olarak kullanılır (143). Serebral kan akımında artış, düşük nöronal aktivite nedeniyle düşük enerji gereksinimi, endojen karbonhidrat depolarının artırılması ve glikoz dışındaki organik substratların tüketilmesi şeklinde kompanzasyon mekanizmalarıyla yenidoğanda hipoglisemiye direnç sağlanır (142,144). Literatürde yenidoğan döneminde hipoglisemik nöbetleri olan hastaların %3-56'sında epilepsi geliştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (145-146). Akçay ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada yenidoğan döneminde hipoglisemik nöbet öyküsü olan çocuklarda, epilepsi gelişimi, anormal görsel uyarılmış potansiyel varlığı ve anormal beyin manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarının hem nörolojik hem de gelişimsel açıdan kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Epilepsi gelişen hastaların %28,6'sında dirençli epilepsi geliştiği gösterilmiştir. Dirençli epilepsi gelişen tüm olgularda anomal beyin manyetik rezonans görüntülemenin de eşlik ettiği görülmüştür (147). Çalışmamızda 13 (%5,3) hastanın yenidoğan döneminde tedavi gerektirecek semptomatik hipoglisemi

yaşadığı görüldü. Bunların 9'u (%69,2) dirençli grupta,4'ü (%30,8) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. Her iki grup arasında yenidoğan döneminde hipoglisemi geçirme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,255$ ). Fakat yenidoğan hipoglisemisi geçiren 13 (%5,3) hastanın %69,2'sinin dirençli grupta yer alması dikkat çekiciydi. Bunun nedeni yenidoğan döneminde hipoglisemik nöbet öyküsü olan vaka sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir.

Ailede nöbet öyküsü ile direnç gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Lisu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iyi kontrollü epilepsi grubu ile dirençli epilepsi grubu arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (128). Çalışmamızda da benzer şekilde ailede nöbet öyküsü ile dirençli epilepsi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Ailede febril konvülsiyon ve akraba evliliği açısından değerlendirdiğimizde çalışmamızda bu nedenlerin dirençli epilepsi ile ilişkili olmadığı görüldü. Literatürde de benzer bulgular elde edilmiştir (118).

Status epileptikus hikayesi ile dirençli epilepsi arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların çoğunda status epileptikus varlığı ile kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (61,99,104-107). Chawia ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı bir çalışmada direnç gelişimi ile status epileptikus arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (87). Yine 2006 yılında Akhondian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada status epileptikus geçirme öyküsü ile dirençli epilepsi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (148). Bizim çalışmamızda da tüm hastalar arasından 36'sının (%14,7) status epileptikus geçirme öyküsünün olduğu, bunların arasından 21'inin (%58,3) dirençli grupta, 15'inin (%41,7) iyi kontrollü grupta yer aldığı görüldü. İstatistiksel olarak her iki grup arasında status epileptikus öyküsü açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0,371$ ). Fakat birden fazla status epileptikus geçiren hastaların tümü (4 hasta; %11,1) dirençli gruptaydı. Status epileptikus öyküsünün direnç gelişimi için sadece tahmin ettirici bir belirteç mi yoksa epilepsinin kötü kontrolünün ya da epilepsiye neden olan hastalığının ağır seyrinin bir sonucu mu olduğu net olarak ayırt edilememektedir. Çalışmamızda tekrarlayan status öyküsü olan hastaların

tümünün dirençli grupta yer alması; birden fazla status geçirmenin direnç gelişimi açısından risk oluşturabileceğini göstermektedir.

Hastaların başvuru sırasındaki EEG bulguları ile direnç gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde; Ohtsuka ve arkadaşları'nın (102) yaptıkları çalışmada EEG anormalliği varlığının direnç gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sung ve arkadaşlarının (105) yaptıkları çalışmada dirençli gruptaki hastaların %73,6'sının EEG' si patolojik iken iyi kontrollü gruptaki hastaların %41'inin EEG' si patolojik bulunmuş ve başvuru anındaki EEG patolojisinin tek başına risk faktörü olduğu bildirmiştir. Fakat Aithala ve arkadaşlarının (118) 2006 yılında yaptıkları çalışmada ilk EEG dirençli gruptaki hastaların %91'inde patolojik iken, kontrol grubundaki hastaların %90'ında patolojik bulunmuş ve başvuru anındaki EEG patolojisinin dirençli epilepsi için risk faktörü olmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da tüm benzer şekilde dirençli grupta yer alan 125 (%51) hastanın 121'inin (%96,8), iyi kontrollü grupta yer alan 120 (%49) hastanın 110'unun (%91,7) başvuru anındaki EEG'si patolojikti. Başvuru sırasındaki EEG patoloji varlığı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0,102$ ). Başvuru anındaki EEG patoloji varlığı ile dirençli epilepsi arasında ilişki saptanmadı.

Başvuru sırasındaki EEG patolojileri açısından değerlendirildiğinde; Berg ve arkadaşları yaptıkları çalışmada odak ilişkili yavaşlamanın direnç gelişim belirteci olduğunu saptamışlardır (99). Bir başka çalışmada da odak ilişkili diken ve yaygın diken dalga varlığı dirençle ilişkili bulunmuştur (102). Çalışmamızda da başvuru patolojik EEG bulgusu olan 231 (%94,3) hasta arasında en fazla patoloji tipi, 88 (%35,9) hastada bulunan fokal epiletiform anomali olarak saptandı. Bunların 50'si (%56,8) dirençli, 38'i (%43,2) iyi kontrollü grupta yer aldı. Her iki grupta da en fazla görülen EEG patolojisi fokal epiletiform anomali (%35,9) olarak bulundu. İkinci sırada yer alan patoloji olan myoklonik epiletiform anomali 52 (%21,2) hastanın EEG'sinde saptandı. Dirençli grupta en fazla saptanan patoloji fokal epiletiform anomali (%40) iken, ikinci sırada myoklonik epiletiform anomali (%24) olduğu görüldü. İyi kontrollü grupta da en fazla saptanan patoloji fokal epiletiform anomali (%31,7) iken ikinci sırada disritmi (%23,3) yer aldı. Son değerlendirme

sırasındaki EEG patolojilerinde dirençli epilepsi grubunda hala 35 hastada fokal epiletiform anomali görülmesi, başvuru sırasında EEG'de fokal epiletiform anomalinin görülmesinin direnç gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Yapılan birçok çalışmada başvuru sırasında MRI bulgularında patoloji saptanmasıyla direnç gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (87,105). Gruraj ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada dirençli grubun %78'i, kontrol grubunun ise %8'inin MRI bulgularında patoloji saptanmıştır (137). Bizim çalışmamızda tüm hastalar arasında 154 (%62,8) hastanın MRI sonucunda patoloji olduğu tespit edildi. Bu hastaların 83'ü (%53,9) dirençli grupta, 71'i (%46,1) iyi kontrollü grupta yer aldı. İki grup arasında MRI bulgularının varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,354$ ). Bunun nedeni iyi kontrollü epilepsi grubundaki hastaların da ilk 2 yıllık süreçte dirençli grupta yer alması olabilir. Dirençli gruptaki hastalarda en fazla (%24,8) ensefalomalazi görülmesi, perinatal hipoksinin direnç gelişimi ile ilişkisini açıklayabilir.

Hastaların ilk nöbet geçirme sıklığı ile direnç gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde; çalışmamızda hergün nöbet geçiren hasta oranı dirençli grupta %79,2 iken iyi kontrollü grupta %27,5 olarak tespit edildi. Her iki grup arasında ilk nöbet geçirme sıklığı açısından anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,05$ ) Literatürde de Berg ve arkadaşlarının (61) yaptıkları çalışmada da dirençli epilepsi grubundaki hastaların %57'si hergün nöbet geçirirken, iyi kontrollü grupta ilk dönemde hergün nöbet geçiren hastaya rastlanmamıştır. Karen ve arkadaşlarının (125) 44 dirençli epilepsili hasta ile yaptıkları çalışmada, dirençli gruptaki hastaların %59'u hergün nöbet geçirirken, iyi kontrollü grupta bu oran %22,7 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak nöbet geçirme sıklığı tek başına dirençli epilepsi gelişimi açısından risk oluşturmaktadır.

Hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayısı ile dirençli epilepsi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Sung ve arkadaşlarının (105) yaptıkları çalışmada dirençli gruptaki hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayısı anlamlı bir şekilde fazla bulunmuştur. Fakat bizim çalışmamızda hastaların



izlem süresince kullandığı antiepileptik ilaç sayılarına göre dağılımına bakıldığında, dirençli grupta yer alan hastalar 3-10 (ortalama:6±2) arası değişik ilaç/ilaç kombinasyonu kullanmışken, iyi kontrollü grupta yer alan hastaların 3-7 (ortalama:4±1) arası değişik ilaç/ilaç kombinasyonu kullanmıştı. Kullanılan antiepileptik ilaç sayıları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p<0,01$ ). Bunun nedeni her iki grubun başlangıçta dirençli grupta yer alması ile ilişkilendirilebilir.

Yeni kuşak antiepileptik kullanımı ile dirençli epilepsi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yapılan çalışmalarda son 2 dekada geliştirilen yeni kuşak antiepileptik ilaçların etkinliği bildirilmiştir (148,149). Çalışmamızda hastaların 141'inde (%57,6) yeni kuşak antiepileptik kullanımı mevcuttu. Bunların 81'i (%57,4) dirençli grupta yer alırken, 60'ı (%42,6) iyi kontrollü gruptaydı. Dirençli gruptaki hastaların 81'inde (%64,8), İyi kontrollü grupta yer alan hastaların da yarısında (%50) yeni kuşak antiepileptik kullanımı mevcuttu. Yeni kuşak antiepileptik kullanım oranları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Dirençli gruptaki hastalarda çoklu klasik antiepileptiklere yanıt alınamamasından dolayı yeni kuşak antiepileptik kullanım oranının daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak literatürde yer alan çalışmalarda tedaviye dirençli epilepsinin konsensusa varılmış bir tanımına rastlanmamaktadır. Farklı çalışmalarda uygulanan tedavi yöntemi, ilaçların sayısı ve süresi ile nöbetlerin sıklığı ve gözlem süreleri arasında geniş farklılıklar görülmektedir (95-97). Berg ve ark.'larının (96) dirençli epilepsi tanımlaması ve sıklıkları ile ilgili yaptıkları çalışmada çeşitli ülkelerden yapılan yayınlardaki dirençli epilepsi tanımlaması ve sıklığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada dirençli epilepsi sıklığı; Amerika'da 546 hastanın alındığı çalışmada %9, yine Amerika'da 530 hastanın alındığı başka bir çalışmada %12, Hollanda' da 461 hastanın alındığı çalışmada %24, Kanada'da 514 hastanın alındığı çalışmada %9, İskoçya'da 491 hastanın alındığı çalışmada %13 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise düzenli takibe gelen 1500 epilepsi tanısı alan hasta arasında dirençli epilepsi oranı %16,3 olarak saptanmıştır.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda dirençli epilepsi tanımlaması için daha kesin zaman aralığı, antiepileptik ilaç başarısızlığı için daha kesin kriterler ve uzun süreli takip sırasında persistan dirençli epilepsisi olan hastaların belirlenmesi gerekir (67).

Dirençli epilepsi tahmin edici faktörlerini (risk faktörleri) çalışmamızda, ilk nöbetin bir yaş altında görülmesi, nöromotor gelişme geriliğinin olması, başvuru anında sık nöbet geçirmesi (her gün), nöbet tipinin üçten fazla olması, mikrosefali, hidrosefali, mental retardasyon ve serebral palsi varlığı, birden fazla status epileptikus öyküsünün olması veya geçirmesi olarak belirledik. Bu ön belirteçler literatürdeki çalışmalar ile uyumlu iken, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak MRI bulguları açısından dirençli ve iyi kontrollü epilepsi grubu arasında fark bulunamadı. Bunun nedeni iyi kontrollü grubun aslında başlangıçta dirençli epilepsi grubu olup takip sonunda iyi kontrollü gruba girdiğinden olabilir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen dirençli epilepsili hastalar arasında erkek cinsiyet, yenidoğan döneminde geçirilen hipoglisemi, hipoksi öyküsü, ailede febril konvülsiyon öyküsü, fokal epiletiform anomali saptanan EEG patolojisi varlığı oranının iyi kontrollü gruba göre yüksek saptanması ilgi çekiciydi.

Dirençli epilepsi yaşam kalitesinde ciddi anlamda bozulmaya neden olan önemli bir bozukluk olmasının yanı sıra, depresyon ve düşük okul başarısı, davranışsal bozukluklar gibi psikiyatrik problemleri beraberinde getirmektedir. Bu durum pek çok ebeveynde duygusal olarak etkilenmeye neden olmaktadır (122). Buna ek olarak dirençli epilepsi; kontrol edilemeyen nöbetlere bağlı aspirasyon, kardiyak aritmiler, elektrolit dengesizliği, beyin ödemi, böbrek yetmezliği, açıklanamayan ani ölüm ve dirençli status epileptikus gibi bir kısmı potansiyel hayatı tehdit edici tıbbi sorunlara yol açar (100).

Tüm bu olumsuz durumlar göz önünde bulundurulduğunda dirençli epilepsi gelişme riski yüksek olan çocukların erken belirlenmesi, ebeveyn desteği ve bakımına yardımcı olabileceği gibi farklı tedavi yöntemlerinin

dikkate alınması konusunda yol gösterici olacaktır. Aynı zamanda dirençli gruptaki hastalar uzun süre nöbet geçirmeye devam ettiklerinden ve çok sayıda ilaç kullandıklarından, bunların sonucunda tıbbi, sosyal ve ekonomik boyutlarının ağır olduğu görülmektedir. Ayrıca ilaç yan etkilerinin ve sık nöbet geçirmeye bağlı davranış ve psikolojik problemlerin görülme riski yüksektir. Bu nedenle hangi hasta grubunun tıbbi tedaviye iyi yanıt vermeyeceği hastalığın erken dönemde tahmin edilebilirse diğer hastalardan farklı olarak bu hasta grubuna erken yeni kuşak antiepileptik kullanımı, vagal sinir uyarımı, ketojenik diyet, uygun vakalara epilepsi cerrahisi gibi değişik tedavi yöntemleri uygulanabilir (134,150-152).

## KAYNAKLAR

1. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy. A review. *Epilepsy Research* 2009; 85: 31–45.
2. Ozer IJ. Images of epilepsy in literature. *Epilepsia* 1991; 32: 798–809.
3. Naderi S, Acar F, Mertol T, Arda MN. Functional anatomy of the spine by Avicenna in his eleventh century treatise “Al-Qanun fial-Tibb” (The Canons of Medicine). *Neurosurgery* 2003; 52: 1449–53.
4. Griffin J, Wyles M. *Epilepsy Towards Tomorrow*. London, England: Office of Health Economics; 1991.
5. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38:1275-82.
6. Basagaoglu I, Karaca S, Salihoglu Z. Anesthesia techniques in the fifteenth century by Serafeddin Sabuncuoglu. *Anesth Analg* 2006; 102: 28-9.
7. Asadi-Pooya AA, Ghaffari A. Do patients with epilepsy believe they need specific dietary restrictions? *Epilepsy Behav* 2004; 5: 945-8.
8. Majumdar SK. Corpus Hippocraticum 'on the sacred disease' *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad* 1998; 28 :111-8.
9. Cerić I, Mehić-Basara N. Ibn Sina--psychology and psychological disorders. *Med Arh* 1997; 51: 21-3.
10. Jackson JH. A study of convulsions. *Trans St. Andrews Med Crad Assoc* 1870; 3: 1-45.
11. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen.1st report. *Arch Psychiat.Nervenkr.* 1929; 87: 527-70
12. Gibbs FA, Lennox WC, Cibbs EL. The electro-encephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures. *Arch Neurot Psychiatry* 1936; 36: 1225-3.
13. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston, Mass: Little, Brown, 1954; 320-8.
14. Lennox WG. *Epilepsy and related disorders*. Vol 1. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1960:532-74
15. Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics* 1950; 5: 626-44.
16. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969; 11: 102-13.
17. Gastaut H, Broughton R. *Epileptic seizures: clinical and electro- graphic, features, diagnosis and treatment*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1972: 25- 90.
18. Durá TT, Yoldi ME, Gallinas VF. Incidence of epilepsy in 0-15 year-olds. *An Pediatr* 2007;67:37-43.
19. Engel J JR. *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia; F.A. davis Company, 1989;536.

20. Kwong KL, Chak WK, Wong SN, So KT. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 276-82.
21. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007; 62: 112-120.
22. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia* 2007; 48: 1652-63
23. Rodriguez AJ. Pediatric sleep and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7: 342-7.
24. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review *Lancet Neurol* 2007;6:533-43.
25. DiMario FJ Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13: 208-21.
26. Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Can J Neurol Sci* 2005;32:409-18.
27. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46: 15-20.
28. Hirsch E. Childhood epilepsy syndromes with both focal and generalized seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005;181: 52-6.
29. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16years. *J Child Neurol* 2004;19(4): 271-4.
30. Forsgren L. Incidence and prevalence. In: Wallace SJ, Farrell K (eds). *Epilepsy in children*. 2nd edn. London: Arnold, 2004: 21–5.
31. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: *Epilepsia* 1993; 453–68.
32. Tsuboi T. Prevalence and incidence of epilepsy in Tokyo. *Epilepsia* 1988; 29:103–10.
33. De la Court A, Brteler MMB, Meinardi H. Prevalence of epilepsy in the elderly: The Rotterdam Study. *Epilepsia*, 1996; 37: 141-7.
34. Aziz H, Güvener A, Akhtar SW, et al. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: Population-based studies using identical protocols. *Epilepsia* 1997; 38: 716-22.
35. Çan G, Bölükbaşı O, Torun P, et al. The Epilepsy Prevalence and Risk Factors in 0-6 Age Group in Trabzon City Center. The 5th National Public Health Congress, 12-16 October 1996, Istanbul.
36. Okan N, Okan M, Eralp O, Aytekin AH. The prevalence of neurological disorders among children in Gemlik (Turkey). *Dev Med Child Neurol* 1995; 37(7): 597–603.
37. Blumstein MD, Friedman MJ. Childhood seizures. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25(4):1061-86.
38. Hauser WA. Incidence and Prevalence. In: Engel J, Pedley T (eds). *Epilepsy A Comprehensive Textbook*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998: 47-57

39. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43: 1402-9.
40. Annegers JE, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester Epidemiology Project Mayo Clinic Proceedings 1996; 71: 570-5.
41. Holmes GL. Epilepsy and other seizure disorders. In *Principles of Child Neurology*. Ed: Berg BO. McGraw-Hill, New York, 1996:223-84.
42. Hauser WA. Seizure disorders the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33: 6-14.
43. Annegers JE, Garbow JD, Groover RV et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980;30: 683-9.
44. Ascroft PB. Traumatic epilepsy after gunshot wound of the head. *British Medical Journal* 1941; 1: 739-44.
45. Bergamscio B, Benna P, Ferrero B, Gavinelli R. Neonatal hypoxia and epileptic risk. *Epilepsia* 1984; 25: 131-6.
46. Rantakallio P, Von Wendt L. A prospective comparative study of the aetiology of cerebral palsy and epilepsy in a one-year birth cohort from northern Finland. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1986; 75: 586-92.
47. Nicolosi A, Hauser WA, Behi E, Kurland LT. Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted county, Minnesota, 1950-1981. *The Journal of Infectious Diseases* 1986; 154: 399-408.
48. Rocca WR, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Annals of Neurology* 1987; 21: 22-31.
49. Nelson KB, Pilenberg GH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *New England Journal of Medicine* 1976; 295:1029-33.
50. Esch AV, Steyerberg EW, Berger MY, Offringa M, Lubsen GD, Habberna JDF. Family history and recurrence of febrile seizures. *Archives of Disease in Childhood* 1994; 70: 395-9.
51. Eisner V, Pauli LL, Livingston S. Epilepsy in the families of epileptics. *The Journal of Pediatrics* 1960; 56: 347-54.
52. Khoury SA, Massad D. Consanguineous marriages in Jordan. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 43: 769-75.
53. Rodin E. Vocational and educational problems with epileptic patients. *Epilepsia* 1972;13(1):149-60.
54. Hart YM, Shorvon SD. The nature of epilepsy in the general population. Characteristics of patients receiving medication for epilepsy. *Epilepsy Res* 1995;21: 43-9.
55. Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, Stevenson S, Leonardi GS, Wilkinson P, Sander JW. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in southeast England *BMJ* 2002; 325(7371):1013-6.
56. Morgan CLI, Ahmed Z, Kerr MP. Social deprivation and prevalence of epilepsy and associated health usage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:13-7.

57. Rho JM, Sankar R, Cavazos JE. *Epilepsy: Scientific Foundations of Clinical Practice*. New York, NY: Marcel Dekker;5-21;2004.
58. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
59. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2010;51: 1069–77.
60. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 2010; Revised terminology and concept for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51: 676-85
61. Berg AT, Susan R Levy, Edward J. Novotny, Thlomo Shinnar. Predictors of Intractable Epilepsy in Childhood: A Case-Control Study. *Epilepsia* 1996;37(1) 24–30.
62. Shovon SD. Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. *Lancet* 1990;336: 93–6.
63. Dreifuss FE. Classification of epileptic seizures. In *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, Eds: Engel, Jr J and Pedley TA, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997:517–24.
64. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. EEG and other early predictors of later epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988;29:590–600.
65. Luders H, Acharya J, Baumgartner C et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39(9): 1006–13.
66. Engel J, Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia* 1998; 39(9): 1014–7.
67. Fakoner MA, Scrafetinides EA, Corsellis JAN. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1964;10: 233-5.
68. Holmes GL. Partial complex seizures in children: an analysis of 69 seizures in 24 patients using EEG, FM radiotelemetry and videotape recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;57(1):13–20.
69. Nordli DR Jr, Bazil CW, Scheuer ML, Pedley TA. Recognition and classification of seizures in infants. *Epilepsia* 1997;38(5):553–60.
70. Egli M, Mothersill IO, Kane M, et al. The axial spasm: the predominant type of drop seizure in patients with secondary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985;26: 401–15.
71. Williams D. A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain* 1953;76: 50–69.
72. Benbadis SR. Epileptic seizures and syndromes. *Neurol Clin* 2001;19:251–70.
73. Gardiner RM. Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsy. *J Neurol* 2000;247(5):327–34.
74. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield P. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy *Neurology* 1996; 47(4): 912–8.
75. Gastaut H, Tassinari CA, Bureau-Pallias M. Etude polygraphique et clinique des “effondrements atonique epileptiques.” *Rev Neurol* 1966;36: 5–21.

76. Pazzaglia P, D'Alessandro R, Ambrosetto G, et al. Drop attacks anminous change in the evolution of partial epilepsy. *Neurology* 1985;35: 1725–30.
77. Adams RD, Ropper VM. Epilepsy and other seizure disorders. *Principles of Neurology* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1997: 315–28.
78. Engel J Jr: *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia, FA Davis Co 1989.
79. Roger J, Dravet C, Bureau M, et al. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London, John Libbey Eurotext, 1985.
80. Shinnar SO, Dell C. Treatment decision in childhood seizures In *Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy*. Demos Medical Pub. New York 1995;2: 291–300.
81. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic drug therapy in children. *Ped Neurology* 2006;4:1105–30.
82. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL et al. The risk of recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: A prospective study. *Pediatrics* 1990;85: 1076–85.
83. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. The low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1980;83;323–31.
84. Sathasivam S, Nicolson A. First seizure - to treat or not to treat? *Int J Clin Pract* 2008;62(12):1920-5.
85. Arts WF, Geerts AT. When to start drug treatment for childhood epilepsy: The clinical-epidemiological evidence. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(2):93-101.
86. Jacqueline A. *Refractory Epilepsy: Clinical Overview* French Department of Neurology, Hospital of the University of Pennsylvania, U.S.A., *Epilepsia* 2007; 48:3–7.
87. Sanjay C, Satinder A, Ravi KV. Etiology and Clinical Predictors of Intractable Epilepsy. *Ped Neurology* 2002;27(3):186–91
88. Johnston MV. Seizure in childhood. In: *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2,1993-2005;2004
89. Berg AT, Shinnar S. Relaps following discontinuing of antiepileptic drugs: a metaanalysis. *Neurology* 1994;44: 601–8.
90. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic drug therapy in children. *Ped Neurology* 2006;4: 1105–30.
91. Mohammad Ghofrani, Javad Akhondian, ;ntractable Epilepsy In Chidren. Iran. *J. Child Neurology* 2010;4: (1-3)
92. European Federation of Neurological Societies Task Force. Presurgical evaluation for epilepsy surgery . *Eur J Neurol* 2000; 7: 119-22.
93. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60: 538-47.
94. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-8.
95. Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 5-10.
96. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006;47: 431-6.



97. French JA. Refractory epilepsy: one size does not fit all. *Epilepsy Curr* 2006; 6: 177-80.
98. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127:1774–84.
99. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rappaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445–52.
100. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case–control study. *Epilepsia* 1996; 37:24–30.
101. Satinder A., Puneet J., Refractory Epilepsy in Children: review article. *Indian J Pediatr* 2014, 81(10): 1063–72.
102. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia* 2000; 41: 14–7.
103. Oskoui M, Webster RI, Zhang X, Shevell MI. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *Journal of Child Neurology* 2005; 20: 898–904.
104. Casetta I, Granieri E, Monetti VC, et al. Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case– control study in Copparo, Italy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1999; 99: 329–33.
105. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110:1245–5.
106. Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatric Neurology* 2003; 29:46–52.
107. Sillanpa M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993; 34: 930–6.
108. Ramos-Lizana J, Aguilera-Lopez P, Aguirre-Rodriguez J, Cassinello-Garcia E. Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure* 2009; 18: 412–6.
109. Aicardi J. *Epilepsy in children* Philadelphia: Lippincott-Raven, 2004;12: 351–2.
110. Brodie MJ, Leach JP. Success or failure with antiepileptic drug therapy. *Neurology* 2003;60: 162–4.
111. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–9.
112. Harrison RM, Taylor DC. Childhood seizures: A 25-year follow-up-social and medical prognosis. *Lancet* 1976;1: 948-51.
113. Reynolds EH, Elwes RDC, Shorvon SD. Why does epilepsy become intractable? Prevention of chronic epilepsy. *Lancet* 1983;2: 952–4.
114. Mattson RA. Selection of drugs for treatment of epilepsy. *Semin Neurol* 1990;10: 406–13.
115. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Surgery for epilepsy, March 19-21. *Epilepsia* 1990;31 :806-12
116. Berg AT, S. Shinnar MD, SR Levy, S. Smith–Rapaport, Beckerman MS. Early development of intractable epilepsy in children:A prospective study. *Neurology* 2001;56: 1445–52.
117. Sanjay C, Satinder A, Ravi KV. Etiology and Clinical Predictors of Intractable Epilepsy. *Ped Neurology* 2002;27(3): 186–91. 2002

118. Aithala G, Laszlo S, Joseph H, Valsamma E. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 61: 343–7.
119. Sillanpaa, M., Schmidt, D. Predicting antiepileptic drug response in children with epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2011; 11: 877–885 ([quiz 886])
120. Sağlam H, Köksal N, Tarım Ö, Öztürk B. Yenidoğan Hipoglisemisinde Hiperinsülinizmin Yeri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004;30(1):31–5.
121. Katar S, Devecioğlu C, Ayrancı Sucaklı I, Taşkesen M. Hipoksik İskemik Ensefalopatili 80 Term Yenidoğan Hastanın Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi,* 2007;34(1):38–41.
122. Alving J. What is intractable epilepsy? In: Johannessen SI (ed). *Intractable epilepsy.* Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing, 1995:1–12.
123. Holmes GL. Intractable epilepsy in children. *Epilepsia.* 1996;14-27.
124. Malik MA, Hamid MH, Ahmed TM, Ali Q. Predictors of intractable childhood epilepsy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18(3): 158-62.
125. Karen L, Wai K, Early Predictors of Medical Intractability in Childhood Epilepsy. *Ped Neurology* 2003;29(1):46–52.
126. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatric Neurology* 2002; 27:86–91.
127. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia* 2000; 41: 14–7.
128. Huang L, Li S, He D, Bao W, Li L. A predictive risk model for medical intractability in epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2014;37: 282–6
129. Yoko O, Harumi Y, Predictors and Underlying Causes of Medically Intractable Localization-Related Epilepsy in Childhood. *Ped Neurology* 2000;24(3):209–13.
130. Udani VP, Dharnidharka V, Nair A, Oka M. Difficult to control epilepsy in childhood: A long term study of 123 cases. *Indian Pediatr* 1993; 30: 1199-206.
131. Huttenlocher PR, Hapke RJ. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 1990; 28: 699-705.
132. Singhvi JP, Sawhney IM, Lal V, Pathak A, Prabhakar S. Profile of intractable epilepsy in a tertiary referral center. *Neurol India* 2000; 48: 351-6.
133. Ulf S, Anders H, Intractable Epilepsy in a Population-Based Series of Mentally Retarded Children. *Epilepsia* 1998;39(7):767–75.
134. Anne TB, Barbara G V, How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann. Neurology* 2006;60: 73–9.
135. 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: 1212–8.
136. Moinuddin A, Rahman M, Akhter S, Kawser C. Predictors of childhood intractable epilepsy- A retrospective study in a tertiary care hospital. *Bangladesh J Child Health* 2009; 33(1):6-15.

137. Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, Eapen V. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *J Psychosom Res* 2006;61(3):343–7.
138. Seker Yilmaz B, Okuyaz C, Komur M. Predictors of intractable childhood epilepsy. *Pediatric Neurology* 2013;48 (1):52-5. 2013;48(1):52-5.
139. Semra S, İlknur E, Füsün A, Early clinical predictors of intractable epilepsy in childhood, *Turk J Med Sci* 2014; 44: 490-5
140. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007;62: 112-20.
141. Jensen FE. Neonatal Seizures: An Update on Mechanisms and Management. *Clin Perinatol* 2009;36:881-900.
142. Vannucci RC, Vannucci SJ. Hypoglycemic brain injury. *Semin Neonatol* 2001;6: 147-155.
143. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JB, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008;122:65-74.
144. Barkovich AJ, Al Ali F, Rowley HA, Bass N. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19: 523-8.
145. Garfinkle J, Shevell MI. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011;44: 88-96.
146. Garcias da Silva LF, Nunes ML, da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2004;30: 271-7.
147. Ayfer A, Sanem Y, Sarenur G, Gül S, Hasan T. Neurological and developmental outcome of children with neonatal hypoglycemic seizures. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2014; 4(1):37-43
148. Chu-Shore CJ, Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2010;17(4):214-23.
149. Prunetti P, Perucca E. New and forthcoming anti-epileptic drugs. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(2):159-64.
150. Eric H, Jane R, Modified Atkins Diet Is Effective for the Treatment of Intractable Pediatric Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(2):421–4.
151. Sarah I, Janet R. Parents caregiving approaches facing a new treatment alternative in severe intractable childhood epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 1–10.
152. Holmes, Gregory, Predicting medical intractability of epilepsy in children: How certain can we be? *Neurology* 2001;56(11):1430–1.

## TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın her aőamasında, her zaman yanımda olan annem ve kız kardeőim Rũmeysa etinkaya'ya, çalıőmanın planlanma, yũrũtme ve değerlendirme safhalarında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danıőmanım Prof. Dr. Mehmet Okan' a, asistanlık eğitimim boyunca yetiőmemde emeiği geçen tũm ocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı hocalarıma, uzmanlarıma, yardımlarından dolayı tũm araőtırma gũrevlisi arkadaőlarıma teőekkũr ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

05.09.1984 tarihinde Düzce'de doğdum. İlk ve Orta öğretime Düzce 100. Yıl İlköğretim okulunda başlayıp, Bolu Kültür İlköğretim Okulunda tamamladım. Bolu Atatürk Lisesi yabancı dil ağırlıklı bölümde lise hayatımı tamamladıktan sonra 2002–2008 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 10 Ağustos 2010'da UÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimime başladım.