

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANTİEPİLEPTİK TEDAVİSİ KESİLMİŞ REMİSYONDAKİ EPİLEPSİ HASTALARINDA
REKURRENS EPİLEPSİ ORANI VE BU HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Çiğdem KORKMAZ

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Dilara Füsun İÇAĞASIOĞLU

TEMMUZ 2022

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama ve asistanlık eğitimim boyunca bana desteğini esirgemeyen, beni bu uzun süreç boyunca her yanına gittiğimde motive eden, klinik tecrübeleriyle beni geliştiren sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Dilara Füsün İÇAĞASIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas sürecimiz boyunca verdiği emekleri asla yadsıyamayacağımız, eğitim kalitemizi daha fazla yükseltmek amacıyla elinden geleni yapan, bizim bu mesleği daha çok severek yapmamız konusunda bize örnek olan kıymetli hocamız ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Erkan ÇAKIR'a teşekkür ederim.

Özellikle tezimi hazırladığım konuyu belirlerken benden tecrübelerini esirgemeyen, tez sürecimde beni motive eden değerli hocam Prof. Dr. Akın İŞCAN'a ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren benimle tecrübelerini paylaşan, kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR, Prof. Dr. Emel TORUN, Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Selçuk UZUNER, Doç. Dr. Aysel VEHAPOĞLU, Doç. Dr. Ufuk ERENBERK, Doç. Dr. Feyza USTABAŞ KAHRAMAN, Dr. Öğr. Üyesi Güzide DOĞAN, Uzm. Dr. Nurver AKINCI'ya ve isimlerini sayamadığım, üzerimde emeği olan diğer tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Birlikte gece gündüz demeden uyum içinde çalıştığımız tüm uzman abi ve ablalarım, özellikle bitmeyen neşesi ve tükenmeyen kahvesiyle her daim bana kapısının açık olduğunu bildiğim Uzm. Dr. Burcu BURSAL DURAMAZ'a, ihtisas süreci boyunca birlikte çok güzel anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, hastalarımızı gözü kapalı emanet edebildiğim, işlerimizi kolaylaştıran tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarımıza da teşekkürü bir borç bilirim.

Bezmialem pediatriinin bana kazandırdığı, pandemi dönemi ev arkadaşım, asistanlık sürecinin en kötü dönemlerinde dahi yoldaşım olan Dr. Bahriye SEMİZOĞLU'na, çocukluktan liseye, liseden Bezmialem'e kadar uzanan yolda hep can arkadaşım kalan Dr. Kübra ÇINGAR ALPAY'a, özellikle bu 4 senelik süreci benim için çok daha keyifli bir hale getirdikleri için ayrıca teşekkür ederim.

Beni bu yaşı kadar pamuklara sarıp sarmalayan, ara sıra kaprislerime maruz kalsa da, hem hüznümü hem mutluluğumu paylaşarak en büyük destekçim olan canım annem Nuran KORKMAZ'a, doktor olmadan önce insan olmam gerektiğini bana en güzel şekilde öğreten, desteğini her zaman arkamda hissettiğim sevgili babam Cemil KORKMAZ'a, benim için yeri geldiğinde anne yarısı, yeri geldiğinde en yakın arkadaşım olan can ablam Gamze KORKMAZ'a tüm hayatım boyunca beni sevdikleri, benim vazgeçtiğim anlarda bile buralara uzanan yolumda bana dair umutlarını kaybetmedikleri için çok teşekkür ederim.

Dr. Çiğdem KORKMAZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER... ..	III
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ... ..	IX
ŞEKİL LİSTESİ... ..	XI
ÖZET.....	XII
SUMMARY... ..	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER... ..	2
2.1. Epilepsi Tarihçesi.....	2
2.2. Epilepsi ile İlgili Tanımlar	2
2.2.1. Epileptik nöbet... ..	2
2.2.2. Epilepsi.....	2
2.2.3. Akut semptomatik nöbet... ..	3
2.2.4. Provoke edilmemiş nöbet... ..	3
2.2.5. Status epileptikus... ..	3
2.2.6. Epilepsi sendromu... ..	3
2.3. Epilepsi Sınıflaması	4
2.3.1. Nöbet tipinin belirlenmesi... ..	4
2.3.1.1. Fokal (Parsiyel) nöbetler... ..	4
2.3.1.2. Jeneralize nöbetler.....	6
2.3.1.3. Bilinmeyen tipteki nöbetler.....	7

2.3.1.4. Sınıflandırılmayan nöbetler.....	8
2.3.2. Epilepsi tipinin belirlenmesi... ..	8
2.3.2.1. Jeneralize epilepsiler... ..	8
2.3.2.2. Fokal (parsiyel) epilepsiler.....	8
2.3.2.3. Jeneralize ve fokal epilepsiler... ..	8
2.3.2.4. Bilinmeyen tipteki epilepsiler... ..	8
2.3.3. Epilepsi sendromunun belirlenmesi... ..	9
2.3.3.1. Yenidoğan dönemi epilepsi sendromları... ..	9
2.3.3.2. İnfanıl epilepsi sendromları.....	9
2.3.3.3. Çocukluk çağı epilepsi sendromları... ..	9
2.3.3.4. Adölesan ve erişkin dönemde görölen epilepsi sendromları.....	10
2.4. Epilepsi Etiyolojisi	11
2.4.1. Genetik nedenler.....	11
2.4.2. Yapısal nedenler	11
2.4.3. Metabolik nedenler.....	12
2.4.4. İmmünolojik nedenler	12
2.4.5. Enfeksiyöz nedenler... ..	13
2.4.6. Bilinmeyen nedenler.....	13
2.5. Epilepsi Epidemiyolojisi	13
2.6. Epilepsi Patofizyolojisi	14
2.7. Epilepsi Tanısı.....	15
2.8. Epilepsi Tedavisi	16
2.8.1. Antiepileptik tedavinin seçimi.....	17
2.8.1.1. Nöbet tipi ile ilişkili faktörler... ..	18

2.8.1.2. İlaçla İlişkili Faktörler...	18
2.8.2. Antiepileptik ilaç yan etkileri...	19
2.8.3. Antiepileptik tedavi başlangıcı sonrası izlem...	21
2.8.4. Antiepileptik tedavinin süresi ve kesilmesi...	21
2.9. Epilepsi ile İlişkili Komorbiditeler.....	23
2.9.1. Otizm spektrum bozukluğu (OSB)...	24
2.9.2. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB).....	26
2.9.3. Mental retardasyon.....	28
2.9.4. Depresyon ve intihar girişim riski.....	28
2.9.5. Uyku bozuklukları.....	28
2.10. Epilepsi Prognozu.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
3.1.Araştırmanın Amacı ve Tipi.....	30
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni	30
3.3. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Yöntemi	31
3.4.Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Yöntem	32
4. BULGULAR	33
4.1. Tanımlayıcı Tablolar.....	33
4.2.Rekürrens Durumuna göre İlişkili Faktörlerin Karşılaştırılması.....	40
4.3.Takip Süresi İçinde Rekürrens Gelişim Riskine Etkisi Olabilecek Faktörlerin Değerlendirilmesi.....	45
4.4. Rekürrens Gelişen Hastaların Rekürrens Gelişim Zamanına Göre Karşılaştırılması	47
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	62

7. KAYNAKLAR.....	63
-------------------	----



KISALTMALAR

AEİ: Antiepileptik ilaç

EEG: Elektroensefalografi

ILAE: International League Against Epilepsy, Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği

JTKN: Jeneralize Tonik Klonik Nöbet

HV: Hiperventilasyon

SeLEAS: Self-limited epilepsy with autonomic seizures, Kendi kendini sınırlayan, otonomik nöbetli epilepsiler

SeLECTS: Self-limited epilepsy with centrottemporal spikes, Kendi kendini sınırlayan, sentrottemporal dikenli epilepsiler

GEFS+: Genetic epilepsy with febrile seizure plus, Febril nöbetlerle birlikte giden genetik epilepsi

DEE-SWAS: Developmental and epileptic encephalopathy with spike wave activation in sleep, Uykuda diken dalga aktivasyonları görülen gelişimsel ve epileptik ensefalopati

CSWS: Continuous spike-and-wave during sleep, Uyku sırasında sürekli diken-dalga

HHE: Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, Hemikonvülsiyon-hemipleji-epilepsi sendromu

FIREs: Febrile infection-related epilepsy syndrome, Febril enfeksiyon ilişkili epilepsi sendromu

FFEVF: Familial focal epilepsy with variable foci, Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi

ERIS: Epilepsy with reading induced seizures, Okuma ile ilişkili nöbetler

MRG: Manyetik rezonans görüntülemesi

CMV: Sitomegalovirüs

NMDA: Anti-N-metil-D-aspartat

HSV: Herpes simpleks virüs

SSPE: Subakut sklerozan panensefalit

GABA: Gama aminobütirik asit

JME: Juvenil miyoklonik epilepsi

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DSM: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı

ICD: International Classification of Disease, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması

FDA: Food and Drug Administration, ABD Gıda ve İlaç Dairesi

SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy, Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm

WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children, Çocuklar için zeka testi

YBÜ: Yoğunbakım ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Teröpatik Spektrumuna Göre Antiepileptik İlaçlar...	19
Tablo 2: Hastaların Nöbet Başlangıç Yaşları...	33
Tablo 3: Hastaların Cinsiyetleri ve Nöbet ile ilişkili Özellikleri.....	33
Tablo 4: Hastaların Nörolojik Durum ve Ek Hastalık Özellikleri.....	34
Tablo 5: Hastaların EEG ve Kranial MRG Bulgularına ait Özellikler	35
Tablo 6: Hastaların Yenidoğan Dönemine ait Özellikleri	35
Tablo 7: Hastaların Soygeçmiş Özellikleri	36
Tablo 8: Hastalarda Kullanılan AEİ Tedavisi ile İlişkili Özelliklerin Dağılımı.....	37
Tablo 9: Hastaların Rekurrens Durumu ve Rekurrens Nöbet Tipi	38
Tablo 10: Rekurrens Gelişen Hastalarda Rekurrens Zamanının Özellikleri	38
Tablo 11: Takip Süresi Boyunca Remisyonda Kalan ve Rekurrens Gelişen Kümülatif Hasta Oranı	38
Tablo 12: Rekurrens Durumuna göre Cinsiyet, Yaş ve Nöbet ilişkili Özelliklerin Karşılaştırılması	40
Tablo 13: Rekurrens Gruplarına ait Nöbet Başlangıç Yaşlarının Karşılaştırılması...	41
Tablo 14: Rekurrens Durumuna göre Yenidoğan Dönemine ait Özelliklerin Karşılaştırılması	41
Tablo 15: Rekurrens Durumuna göre Nörolojik Durum ve Komorbid Hastalıkların Karşılaştırılması	42
Tablo 16: Rekurrens Durumuna göre Soygeçmişe ait Özelliklerin Karşılaştırılması	43
Tablo 17: Rekurrens Durumuna göre EEG ve Kranial MRG Özelliklerinin Değerlendirilmesi	43

Tablo 18: Rekurrens Durumuna Göre AEİ Tedavisi ile İlişkili Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	44
Tablo 19: Rekurrens Gelişimi Üzerine Etkili Olabilecek Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi.....	46
Tablo 20: Rekurrens Zamanına göre Cinsiyet, Yaş Grubu ve Nöbet Özelliklerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 21: Rekurrens Zamanına Göre Nöbet Başlangıç Yaşlarının Karşılaştırılması	47
Tablo 22: Rekurrens Zamanına Göre Nörolojik Durumun ve Ek Hastalıkların Varlığının Karşılaştırılması.....	48
Tablo 23: Rekurrens Zamanına Göre Yenidoğan Dönemi Özelliklerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 24: Rekurrens Zamanına Göre Hastaların Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 25: Rekurrens Gelişim Zamanına göre EEG ve Kranial MRG Bulgularının Karşılaştırılması	50
Tablo 26: Rekurrens Durumuna Göre AEİ Tedavisi ile İlişkili Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	51
Tablo 27: Rekurrens Zamanına Göre Rekurrens Nöbet Tipinin Kıyaslanması	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: ILAE Epilepsi Sınıflaması.....	4
Şekil 2: ILAE'nin Nöbet Sınıflaması (2017)	6
Şekil 3: Kaplan Meier Analizine göre Takip Süresi Boyunca Remisyonadaki Hasta Oranı.....	39
Şekil 4: Kaplan Meier Analizine göre Takip Süresi Boyunca Rekurrens Gelişen Hasta Oranı.....	39



ÖZET

Amaç: Dünyada epilepsinin farklı tiplerine sahip 10 milyondan fazla çocuk mevcuttur. Antiepileptik ilaçlar (AEİ) uzun süre kullanıldıklarında özellikle çocuklarda birçok yan etkiye yol açmaktadır. Bu nedenle rekürrens riskine rağmen, epileptik hastalarda belirli bir nöbetsiz süre sonrası genellikle AEİ kesimi gündeme gelmektedir. Çocuklarda AEİ tedavisi kesimi sonrası rekürrens riski %30-40 oranındadır. Güvenli bir şekilde tedavi kesimi için gerekli kriterlerde hala ortak bir kanıya varılamamıştır. Bu çalışma epileptik çocuklarda AEİ kesimi sonrası rekürrens riskini belirlemek ve nöbet rekürrensi ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmek amacı ile retrospektif olarak yapılmıştır.

Materyal ve Metodlar: Ocak 2015 – Aralık 2020 tarih aralığında Çocuk Nöroloji Merkezimize başvurmuş, 1-18 yaş arası, AEİ tedavisi altında en az 2 yıl nöbetsiz takip edildikten sonra tedavisi kesilmiş olan 292 epileptik hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rekürrens için tanımlanmış risk faktörlerine göre gruplandırıldı ve bu risk faktörlerinin nöbet rekürrensi ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Takip süresi boyunca 56 hastada (%19,1) nöbet rekürrensi gözlemlendi. Bunların %44,6'sında ilaç kesiminden sonraki ilk 6 ayda, %55,4'ünde ise 6. aydan sonra nöbet rekürrensi görüldü. Nöbetsiz sağ kalım oranları 1. Yılın sonunda %85, 2. Yılda %83, 4. Yılın sonunda ise %80 olarak saptandı. Ortalama nöbet başlangıç yaşı $7,1 \pm 3,48$ yıldır. Rekürrens riskini ve prediktif faktörlerle ilişkisini belirlemek için ilişkili parametreler tek değişkenli ve çok değişkenli istatistiksel analiz ile değerlendirildi. Sadece nöbet başlangıç yaşının 6 yaşın üzerinde olmasının rekürrens riskini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığı görüldü.

Sonuç: AEİ tedavi kesimine karar vermeden önce her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamız nöbet başlangıcı 6 yaşın üstünde olan hastaların, yüksek oranda rekürrens riski nedeni ile AEİ kesimi sonrası daha dikkatli bir şekilde takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaç, epileptik çocuk, rekürrens risk faktörleri, ilaç kesimi

SUMMARY

Purpose: More than 10 million children worldwide have some form of epilepsy. Long-term adverse effects of antiepileptic drugs (AEDs) are well-known, particularly in children. After a reasonable seizure-free period, discontinuation of antiepileptic drugs (AED) is usually decided in epileptic patients despite the risk of seizure recurrence. In children, risk of recurrence after discontinuation of AED is generally 20-40%; however, there is still no general agreement on the criteria to predict safe discontinuation. This study was designed to evaluate retrospectively the recurrence rate of epilepsy associated to AED withdrawal in epileptic children and to determine the risk factors of seizure recurrence.

Methods and Materials: Two hundred – ninety two children between 1 year and 18 years of age with epilepsy who were seizure-free for at least 2 years and followed after drug withdrawal at a child neurology center between January 2015 and December 2020 were enrolled. Patients were classified into groups according to defined risk factors for recurrence.

Results: 56 (19,1%) had recurrence of seizures; of these, 44,6% relapsed within the first 6 months after drug stopping and 55,4% after 6 months. The probability of remaining seizure free was 85% 1 year later, 83% at 2 years and 80% at 4 years. The mean age at the seizure onset was $7,1 \pm 3,48$ years. In order to evaluate the risk of recurrence and the predictive factors of recurrence, several parameters were investigated by univariate and multivariate statistical analysis. Only age at seizure onset of 6 years older was the factor indicating a significantly higher recurrence risk.

Conclusion: Although the decision to discontinue AED treatment necessitates evaluation of each patient individually, our study suggests that children with an age at seizure onset of 6 years older require more cautious follow-up after AED withdrawal because of the high risk of recurrence.

Keywords: Antiepileptic drug, epileptic children, recurrence risk factors, withdrawal

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, birçok serebral ve sistemik hastalığın semptomu olarak ortaya çıkabilen, ancak uygun tedavilere iyi yanıt veren kronik nörolojik bir hastalıktır. AEİ tedavileri ile nöbet kontrolü sağlanarak mortalite ve morbidite azaltılmaktadır. Uzun süren nöbetsizlik hali, beyinde nöbete neden olan epileptik aktivitenin azalmasına, böylece ilaç tedavisi kesilse bile nöbetin tekrarlamamasına neden olur (1). Bu nedenle nöbet remisyonu sağlandıktan sonra, asıl önemli soru, tedavinin ne zaman ve nasıl kesileceği olmaktadır. Çünkü AEİ tedavisi bilişsel ve psikolojik değişiklikler, kemik iliği depresyonu, dermatolojik semptomlar, karaciğer toksisitesi gibi birçok yan etkiye neden olur. Nöbet etiyolojisi ne olursa olsun, AEİ tedavisi altında en az 18-24 ay nöbetsiz takip edilen çocukların çoğunda tedavi kesimi düşünülmelidir (2). Tedavi kesimi ise rekurrens riskini beraberinde getirmektedir. Tedavi altında iki yıl boyunca nöbet geçirmemiş olan hastalarda, tedavinin durdurulması sonrası nöbetin tekrarlaması olasılığı yaklaşık %30-40 oranındadır (3,4).

AEİ tedavisi kesimi sonrası rekurrens riski ile ilişkili olabilecek birçok prognostik faktör vardır. Bunlar; hastanın cinsiyeti, nöbet başlangıç yaşı, ailede epilepsi ve akraba evliliği öyküsü gibi demografik özelliklerden; nöbet sıklığı, nöbet tipi, tedavi süresi, tedaviye yanıt süresi, elektroensefalografi (EEG) ve kranial görüntüleme bulguları, perinatal öykü, nörolojik ve psikiyatrik durum, tedavi kesim süresi gibi hastanın klinik özelliklerine kadar geniş bir yelpazeyi içermektedir. Literatürde epilepsi rekurrens sıklığı ve ilişkili risk faktörlerini belirleyebilmek için yapılmış birçok çalışma vardır. Ancak bu çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiş, ortak bir kaniya varılamamıştır. Bu da epilepsi rekurrensi ve risk faktörleri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızın amacı ise AEİ kesimi sonrası rekurrens oranı ve zamanını belirlemek, aynı zamanda rekurrens ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini ortaya koyarak, literatüre bu anlamda bir katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Epilepsi dünyada milyonlarca insanı etkileyen kronik nörolojik bir hastalıktır. Çocuklarda ve özellikle süt çocuklarında epilepsi klinik olarak erişkinlerden çok farklıdır. İmmatür beyin konvülziyon geçirmeye çok daha yatkın olmakla birlikte, aynı zamanda çocuğun beyin gelişimi ile birlikte epileptik nöbetlerin remisyona girme olanağı daha fazladır (1).

2.1. Epilepsi Tarihçesi

Babililerin, Hintlilerin, Mısırlıların ve Yunanların antik yazılı kaynaklarında epilepsi ile ilgili bilgiler bulunmuştur. Babilliler nöbetleri '*miqtu*' olarak adlandırmış, nöbetlerin belirti ve nedenleri hakkında 3000 yıl önce yazılar yazmışlardır. O dönemde, epilepsinin şeytani varlıkların insana saldırması sonucu oluştuğuna inanılıyordu. M.Ö. yaklaşık 450 yılında Hipokrat doğaüstü açıklamalara karşı çıkmış, epilepsiye ilk defa beyin disfonksiyonu ile ilişkilendirmiştir (5). Epilepsi Yunanca'da "yakalamak", "kavramak" anlamına gelen "*epilambanein*" kelimesinden gelmektedir (6). Epilepsinin ilk tanımı 1874 yılında İngiliz nörolog John Hughlings Jackson tarafından, 'beynin gri cevherinin akut ve lokal deşarjları' olarak yapılmıştır (7). Epilepsi tanımı 20. Yüzyılda netleştirilmiş ve hastalık sınıflandırılmaya başlanmıştır. Özellikle 1929 yılından sonra Alman psikiyatrist Hans Berger'in EEG'yi bulması ile birlikte epileptolojide önemli bir atılım yapılmıştır (8). ILAE (International League Against Epilepsy, Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği) son dönemlerde hastalığı sınıflandırmaya başlamış ve en son revizyon ise 2017 yılında yayınlanmıştır.

2.2. Epilepsi ile İlgili Tanımlar

2.2.1. Epileptik nöbet: Serebral kortekste ki nöronlardan köken alan anormal, hızlı ve eş zamanlı elektriksel boşalmalar ile oluşan, klinikte belli bir süreye sınırlı bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarında ani başlangıçlı, kısa süreli ve geçici stereotipik değişikliklerin izlendiği klinik durumdur (9).

2.2.2. Epilepsi: Kronik olarak tekrarlayan, tetiklenmemiş (non-provoke) nöbetlerle karakterize, nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçları olan bir tablodur (9).

ILAE 2014 raporuna göre aşağıdaki kriterlerden herhangi biri bulunduğunda birey epilepsi hastası olarak kabul edilir (10):

- 24 saatten fazla arrayla ortaya çıkan en az iki provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet, (Refleks nöbetler, ı ışık çakmaları gibi belirli dışsal veya duygu-düşünceler gibi içsel uyaranlarla tetiklenen nöbetlerdir) (11)
- Tekrarlayan provoke olmayan nöbetlere yüksek eğilim, 10 yıl içinde tekrar nöbet geçirme riskinin, klinik, EEG ya da nörogörüntüleme bulguları ile yüksek (>%60) olduğunun gösterildiği tek nöbet, (Bu duruma kalıcı yapısal beyin hasarı oluşturan santral sinir sistemi enfeksiyonu, inme, travmatik beyin hasarı gibi vakalar örnek teşkil edebilir)
- Epilepsi sendromu tanısı olması

2.2.3. Akut semptomatik nöbet: Provokasyonlu nöbet veya reaktif nöbet olarak da adlandırılır. Akut sistemik bir hastalık veya beyin hasarından kısa bir süre sonra ortaya çıkan nöbettir (12). Örnekler arasında hiponatremi, hipokalsemi, yüksek ateş, intoksikasyon, intrakraniyal kanama veya bakteriyel menenjit sayılabilir. Akut semptomatik nöbetler, akut hastalığın ötesinde tekrarlayan bir süreç haline gelmedikçe epilepsi olarak sınıflandırılmaz (10).

2.2.4. Provoke edilmemiş nöbet: Potansiyel olarak sorumlu bir klinik durum olmadan meydana gelen veya akut semptomatik nöbet için tanınan zaman aralığının ötesinde, önceden var olan yapısal bir beyin hasarı veya ilerleyici bir nörolojik bozukluk ile ilişkili olarak ortaya çıkan nöbettir (12).

2.2.5. Status epileptikus: Eskiden nöbetlerin ataklar arasında düzelme olmaksızın üst üste gelmesi veya başlamış nöbet aktivitesinin 30 dakikadan uzun sürmesi olarak tanımlanırken; yeni tanımlamada 5 dakikadan daha uzun süren tek nöbet ya da aralarda şuurun açılmadığı birden fazla nöbet aktivitesi olarak kabul görmüştür (13).

2.2.6. Epilepsi sendromu: ILAE epilepsi sendromu tanımını 1985 yılında “genel olarak birlikte ortaya çıkan bir dizi belirti ve semptomla karakterize epileptik bozukluk” şeklinde yapmıştır. Son sınıflandırmada ise başlangıç yaşı, nöbet tipi, klinik bulgular, EEG bozuklukları, prognoz, entelektüel ve psikiyatrik disfonksiyon gibi ortak özellikler dikkate alınarak 30'dan fazla epilepsi sendromu tanımlanmıştır (11).

2.3. Epilepsi Sınıflaması

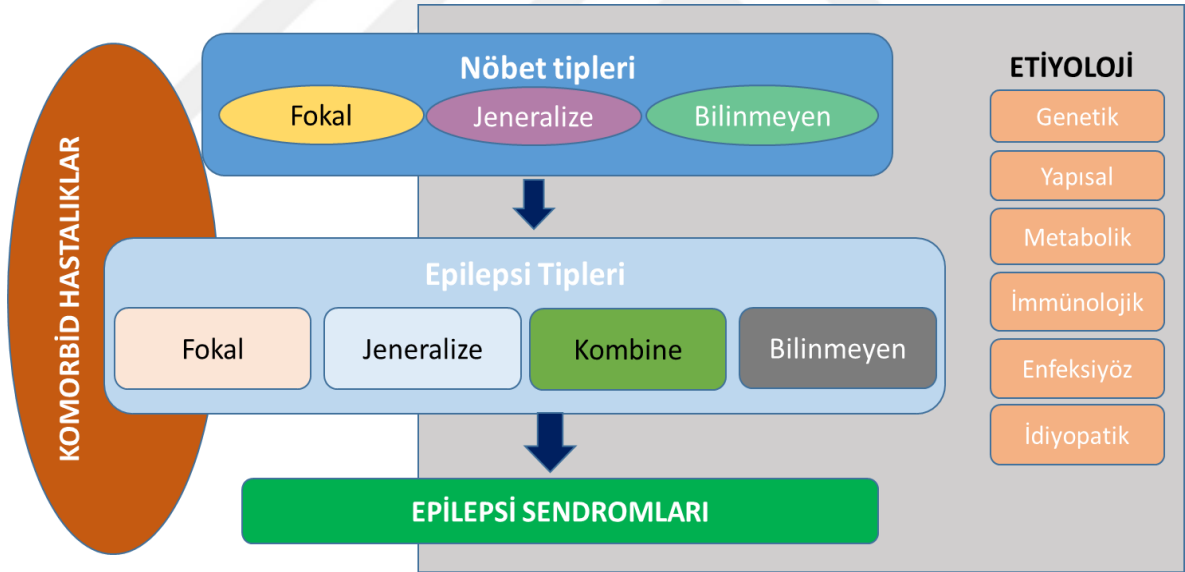
Epilepsi birçok nöbet tipini ve sendromunu içine alan, farklı etiyolojiler ve değişken prognozlarla karakterize heterojen bir hastalık spektrumudur. Son yıllarda nörogörüntüleme, genomik teknolojiler ve moleküler biyolojideki önemli gelişmeler, nöbet ve epilepsinin patogenezi daha iyi anlamamızı sağladı.

2017 ILAE raporuna göre epileptik nöbetler 3 aşamalı bir algoritma izlenerek sınıflandırılmıştır (Şekil 1):

-Tanının ilk aşamasında hastanın geçirdiği olayın paroksizmal bir olay veya epileptik bir nöbet olup olmadığına karar verilerek **nöbet tipi**,

-İkinci aşamada **epilepsi tipi** belirlenir,

-Son olarak da **epilepsi sendromu** olup olmadığına karar verilir (14-16).



Şekil 1 : ILAE Epilepsi Sınıflaması (14)

2.3.1. Nöbet tipinin belirlenmesi: İlk aşamada nöbetler klinik bulgular ve EEG sonuçlarına göre dört ana gruba ayrılmaktadır (15-19), (Şekil 2):

2.3.1.1. Fokal (parsiyel) nöbetler: Tek bir hemisfere sınırlı nörolojik bağlantılardan köken alırlar. Lokalize olarak başlayıp sonrasında daha geniş bir alana yayılabilirler.

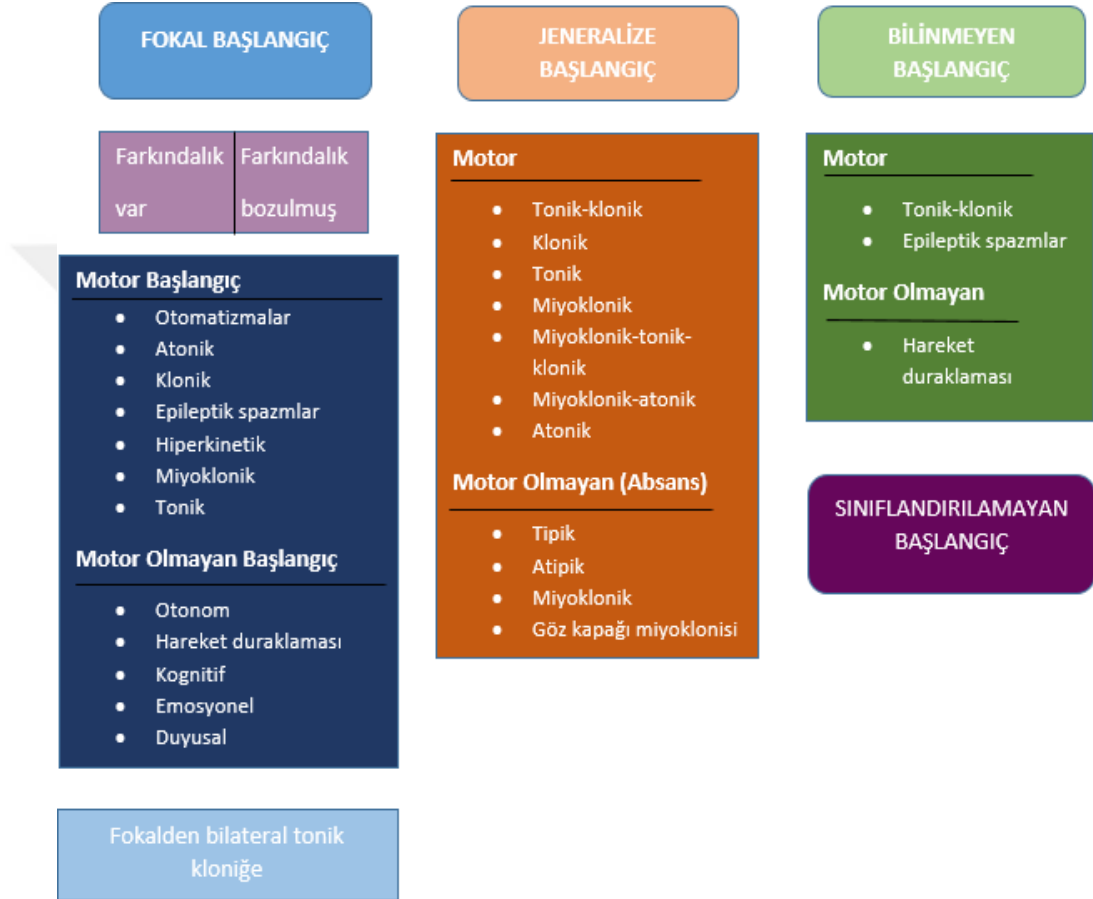
Fokal nöbetlerde atak sırasında farkındalık durumu değişkenlik gösterebilir. Önceleri farkındalık durumunun korunduğu fokal nöbetler basit parsiyel nöbet, farkındalık durumunda bozulma olduğunda, yani dışarıdan gelen bir uyarana normal olarak tepki verilemediğinde ise kompleks parsiyel nöbet olarak adlandırılırdı (14,17,18).

Fokal nöbetler klinik belirti ve bulgularına, elektroensefalografik özelliklerine göre alt gruplara ayrılmaktadır, örnekler aşağıdaki gibidir:

- Motor konvülziyonlar; fokal motor aktivite ile ortaya çıkar, daha sonra epileptik aktivite motor korteksten diğer bölgelere de yayılabilir ki bu durumda motor hareketler de vücudun diğer bölgelerine yayılır, buna **Jacksonian yayılım** adı verilir. Bu nöbetler sırasında versif hareketler (baş ve/veya gövdenin gözlerle birlikte dönmesi), vokalizasyon (apnenin olmadığı, duyulabilen fakat konuşma kalitesinde olmayan seslerin çıkarılması), konuşamama gibi durumlar görülebilir (20).
- Duyusal konvülziyonlar, pareteziler, bir ekstremitede hissizlik, vertigo, tat alma duyusunda bozulma, koku alma semptomları, işitsel semptomlar ve yanıp sönen ışıklar gibi görsel fenomenler ile kendini gösterebilir.
- Otonom nöbetlerde, bulantı, mide içeriğinin ağza gelmesi (medial temporal lob epilepsisine eşlik eden bir aura), terleme, piloereksiyon ve pupilla değişiklikleri görülebilir.
- Farkındalık durumunda bozulma olmayan fokal nöbetlerde ayrıca disfazi, aynı olayı yeniden yaşamış olma duygusu ("déjà vu"), zaman algısının kaybı, duygusal değişiklikler (özellikle korku), yanılsamalar ve halüsinasyonlar dahil olmak üzere daha yüksek kortikal, psişik semptomlar ortaya çıkabilir. Bu tür durumlar genellikle **aura** olarak adlandırılır.
- Farkındalıkta bozulma olan fokal nöbetler sırasında, hasta **motor otomatizma** olarak adlandırılan çeşitli tekrarlayan yarı-bilinçli hareketler yapabilir. Bunlar oral-bukkal hareketler (çiğneme, yutma, emme), bisiklet sürme ve tekme atma hareketleri, el-kol sallama ve hatta koşma, zıplama ve dönme gibi kompleks motor fenomenler şeklinde olabilir. Bu tür nöbetler genellikle fokal başlasa da devamında her iki hemisferden de köken alır, ki bu da bozulmuş farkındalığı ve daha kompleks ve sıklıkla bilateral olan motor semptomatolojiyi açıklar (14,17,18).

Fokal nöbetler beynin frontal lob gibi "sessiz" bir bölgesinde başlayabilir ve klinik olarak ancak frontal lobun presentral girusu veya temporal lobun hipokampusu gibi

komşu kortekse yayıldığında klinik olarak belirgin hale gelebilir. Ya da jeneralize nöbet gibi görünen şey, hızla bilateral konvülsif bir nöbete dönüşen fokal bir nöbetten kaynaklanabilir. Fokal başlangıç klinik olarak tanınmayabilir. Bu durumlarda, EEG monitörizasyonu, fokal nöbet başlangıcının tespiti için kritiktir (14,17,18).



Şekil 2: ILAE'nin Nöbet Sınıflaması (2017) (14)

2.3.1.2. Jeneralize nöbetler: Her iki serebral hemisferde bilateral dağılım gösteren, kortikal ve subkortikal yapıları da içeren nöronal ağlarda başlayıp hızla tamamını tutan nöbetlerdir. Jeneralize epileptik nöbetlerde klinik motor belirtiler bilateraldir; bilinç bozukluğu, eğer varsa, nöbetin ilk başlangıç belirtisidir. Jeneralize nöbet sırasında kaydedilen EEG bulguları da bilateraldir. Jeneralize nöbetler; tonik-klonik, tonik, klonik, atonik, miyoklonik nöbetler ile tipik, atipik ve bazı özgün belirtili absans nöbetleri olarak sayılmaktadır (21).

- **Jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN- Grand mal nöbet, jeneralize konvülziyon):** Epilepsi nöbetleri arasında en ağır olanıdır. Nöbetin başlangıcında serebral lokalizasyona işaret edecek haberci bir belirti bulunmaz. Bu bakımdan primer JTKN olarak da adlandırılır. Primer JTKN doğrudan bilinç kaybı ile başlar, tüm vücut kaslarının bilateral, önce tonik sonra klonik kontraksiyonları ile seyreder; ağır otonomik belirtiler eşlik eder. Nöbetin bitiminde bilinç ve serebral fonksiyonların normale dönmesi zaman alır. Bu açılma dönemine postiktal faz denir.
- **Miyoklonus:** Beyindeki anormal ve aşırı epileptojenik nöronal aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkan kısa süreli (<100ms), istemsiz, sıçrayıcı tarzda kasılmalarıdır. Epileptik miyoklonusların bir kısmı fotosensitif özellik gösterir; EEG’de fotik stimülasyon uygulanırken ve/veya güneş gibi doğal ya da floresan lamba gibi yapay ışık kaynaklarına maruz kalındığında ortaya çıkabilir.
- **Tipik absans nöbetleri:** Önceleri “*petit mal*” olarak adlandırılan bu nöbet şekli ani başlayıp ani sonlanan, saniyeler süren bilinç kaybı ile kendini gösterir. Tipik absans nöbetleri sadece bilinç kaybından ibaret olabildiği gibi (basit absans nöbeti), çoğu olguda bilinç kaybına klonik, tonik, miyoklonik motor belirtiler veya atoni, otomatizma ya da otonomik belirtiler eşlik eder (kompleks absans nöbetleri). Bu durumda klinik uygulamada sıkça karşılaşıldığı gibi fokal nöbetlerle karıştırılabilir ve ilaç seçiminde ciddi hatalara yol açabilir. Hiperventilasyon (HV) absans nöbetlerini ortaya çıkarmada çok etkili bir aktivasyondur. Kesin tanı için; EEG incelemesi sırasında iktal deşarjları ortaya çıkarmak amacı ile 3- 5 dakika süreyle HV yaptırılmalıdır. Aynı zamanda deşarjlara eşlik eden klinik nöbet belirtilerini de saptamak amacı ile video-EEG yapılması uygun olur (21).

Daha önce epilepsi terminolojisinde kullanılan sekonder jeneralize epileptik nöbet tanımı kafa karışıklıklarına yol açması nedeniyle artık ILAE sınıflandırmasında yer almamaktadır. Sekonder jeneralize nöbet (klinik ve EEG bulgularına göre fokal olarak başlayıp daha sonra jeneralize nöbete dönüştüğü bilinen nöbet) için ‘Bilateral tonik klonik nöbete evrilen fokal nöbet’ tanımı kullanılmaktadır (14,18).

2.3.1.3. Bilinmeyen tipteki nöbetler: Bazı epilepsi türlerinde nöbetin ortaya çıkış şekli, jeneralize veya fokal olarak net bir şekilde belirlenemez. Epileptik spazmlar bunun tipik örneğidir. İnfantil spazmları içeren epileptik spazmlar, boyun, gövde ve ekstremiteler kaslarının spazmları şeklinde ortaya çıkan nöbetlerdir (14).

2.3.1.4. Sınıflandırılmayan nöbetler: Kategorize edebilmek için yeterli bilgi sağlanamayan nöbetlerdir (14).

2.3.2. Epilepsi tipinin belirlenmesi: İkinci aşamada epilepsi tipini belirlemek gereklidir. 1989 ILAE sınıflandırması epilepsileri fokal ve jeneralize epilepsiler olarak ikiye ayırıyordu. 2017 sınıflandırmasında bu terimler korundu, ancak tüm epilepsilerin bu iki kategoriye ayrılamayacağı kabul edildi. Böylece sınıflama aşağıdaki gibi değiştirildi (14-16):

-Jeneralize epilepsiler

-Fokal epilepsiler

-Kombine epilepsiler (hem jeneralize hem fokal epilepsiler)

-Bilinmeyen tipteki epilepsiler (jeneralize ya da fokal olup olmadığı bilinmeyen epilepsiler)

2.3.2.1. Jeneralize epilepsiler: Nöbetler, subkortikal ve/veya kortikal yapılara bilateral olarak dağılmış sinaptik bağlantıları hızlı bir şekilde içine alır veya bunların içindeki bir noktada ortaya çıkarsa, epilepsi jeneralize olarak kabul edilir. Jeneralize nöbetlerin tüm korteksi tutması gerekmez, asimetric olabilirler. Elektroensefalogramda tipik olarak jeneralize diken dalgalar veya jeneralize paroksizmal hızlı aktivite görülür.

2.3.2.2. Fokal (parsiyel) epilepsiler: Bir hemisfere sınırlı olduğu klinik veya EEG verilerinden anlaşılan nöbetlerle ilişkili epilepsiyi tanımlamak için kullanılır. Fokal nöbetler, subkortikal yapılardan veya neokorteksten kaynaklanabilir. Fokal epilepsili çoğu hastada interiktal EEG'de fokal veya multifokal deşarjlar gözlenir.

2.3.2.3. Kombine epilepsiler (jeneralize ve fokal Epilepsiler): Bu terim hem jeneralize, hem de fokal nöbetleri içinde barındıran epilepsiler için kullanılmaktadır. Özellikle Dravet sendromu veya Lennox-Gastaut sendromu gibi erken çocukluk döneminde başlayan birçok epilepsi sendromu bu kategoriye girer.

2.3.2.4. Bilinmeyen tipteki epilepsiler: Bu terim, başlangıcı fokal mi yoksa jeneralize mi olduğu net olarak belirlenemeyen nöbetleri olan epilepsiler için kullanılır. Bu kategoriye en iyi örnek, fokal bir lezyon sebebiyle olmasına rağmen

jeneralize gibi görünebilen epileptik spazmlardır. Bilinmeyen terimi, jeneralize tonik-klonik nöbet ile başvuran ancak fizik muayenesi normal olan, EEG'si ve nörogörüntülemesi bilgilendirici olmayan bir kişide de kullanılmalıdır.

2.3.3. Epilepsi sendromunun belirlenmesi: Üçüncü ve son aşama olarak, eğer yapılabiliyorsa epilepsi sendromu kategorizasyonunu yapmaktır. Nöbet tipi, epilepsi tipi, EEG bulguları, etiyoloji, eşlik eden komorbiditeler, başlangıç zamanı, progresif nörolojik bozulma olup olmaması, gelişimsel ya da epileptik ensefalopati eşlik edip etmemesi durumuna göre kategorize edilir (14-16):

2.3.3.1. Yenidoğan dönemi epilepsi sendromları:

- Kendi kendini sınırlayabilen, ailesel ya da ailesel olmayan yenidoğan epilepsileri
- Erken infantil gelişimsel ve epileptik ensefalopati (daha önce erken miyoklonik ensefalopati ve Ohtahara sendromu olarak bilinen sendromları kapsar)

2.3.3.2. Infantil epilepsi sendromları:

- Fokal epilepsi sendromları:
 - Kendi kendini sınırlayabilen, ailesel ya da ailesel olmayan yenidoğan epilepsileri ve infantil epilepsiler
 - Kendi kendini sınırlayabilen, ailesel ya da ailesel olmayan infantil epilepsiler
- Jeneralize epilepsi sendromları:
 - İnfantil miyoklonik epilepsi
- Fokal ve jeneralize epilepsi sendromları:
 - Febril nöbetlerle birlikte giden genetik epilepsi (Genetic epilepsy with febrile seizure plus, GEFS+)
- Gelişimsel ve epileptik ensefalopati sendromları:
 - Migratuar fokal nöbetlerle birlikte giden infantil epilepsi
 - İnfantil spazm sendromu
 - Dravet sendromu
 - Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler

2.3.3.3. Çocukluk çağı epilepsi sendromları:

- Fokal epilepsi sendromları:
 - Kendi kendini sınırlayan, otonomik nöbetli epilepsiler, önceden Panayiotopoulos sendromu olarak bilinirdi. (Self-limited epilepsy with autonomic seizures, SeLEAS)

-Kendi kendini sınırlayan, sentrotemporal dikenli epilepsiler, daha önce Sentrotemporal dikenli iyi huylu epilepsi olarak bilinirdi. (Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS)

-Çocukluk çağı oksipital epilepsisi, eskiden geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi olarak bilinirdi (Gastaut tipi)

- Jeneralize epilepsi sendromları:

- Çocukluk çağı absans epilepsisi

- Miyoklonik absans epilepsi

- Göz kapağı miyoklonisi olan epilepsi (eski adıyla Jeavons sendromu)

- Fokal ve jeneralize epilepsi sendromları:

- Işığa duyarlı oksipital lob epilepsisi

- Gelişimsel ve epileptik ensefalopatili sendromlar:

- Miyoklonik-atonik epilepsi (eski adıyla Doose sendromu)

- Lennox-Gastaut sendromu

- Uykuda diken dalga aktivasyonları görülen gelişimsel ve epileptik ensefalopati (DEE-SWAS, uyku sırasında sürekli diken-dalga (CSWS) aktivasyonunun eşlik ettiği epileptik ensefalopati ve Landau-Kleffner sendromunu kapsar)

- Hemikonvülsiyon-hemipleji-epilepsi sendromu (HHE)

- Febril enfeksiyon ilişkili epilepsi sendromu (FIREs)

2.3.3.4. Adolesan ve erişkin dönemde görülen epilepsi sendromları:

- Fokal epilepsi sendromları:

- Uyku ilişkili hipermotor epilepsi

- İşitsel özellikleri olan epilepsi

- Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi (FFEVF)

- Hipokampal sklerozun eşlik ettiği medial temporal lob epilepsisi

- Jeneralize epilepsi sendromları:

- Juvenil absans epilepsi

- Juvenil miyoklonik epilepsi

- Tek başına jeneralize tonik-klonik nöbetler

- Fokal ve jeneralize epilepsi sendromları:

- Okuma ile ilişkili nöbetler (ERIS)

- Gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler veya ilerleyici nörolojik disfonksiyonun eşlik ettiği sendromlar:

- Rasmussen sendromu
- İlerleyici miyoklonik epilepsi

Epilepsi sendromları çocukluk çağı ve adolesan dönemde erişkinliğe göre daha yaygın görülür. Sendromun tanısı hastalığın prognozu, ilişkili komorbiditeler, özellikle mental retardasyon ve psikiyatrik semptomların gelişip gelişmeyeceği ve bunların yönetimi hakkında fikir sağlayabilir (14-16).

2.4. Epilepsi Etiyolojisi

Epileptik nöbetlerin nedenlerine bakıldığında, etiyolojik sınıflandırma ve terminoloji yıllar içinde gelişmiştir. 2017 ILAE Epilepsi Sınıflamasına göre altı etiyolojik kategori tanımlanmıştır; genetik, yapısal, metabolik, immünolojik, enfeksiyöz ve bilinmeyen (14-16). İdiyopatik, semptomatik ve kriptojenik terimleri 2010 revizyonundan itibaren kaldırılmıştır (17).

Epilepsi etiyolojisi, her üç tanı düzeyinde de düşünülmelidir. Bazı epileptik nöbetler birden fazla etiyolojik kategoriye dahil olabilir. Örneğin; tüberoskleroz hem yapısal-hem genetik bir etiyoloji ile açıklanabilirken, Leigh sendromu hem genetik-hem metabolik bir etiyoloji ile açıklanabilir (14,15).

2.4.1. Genetik nedenler: Epilepsi, bilinen veya varsayılan genetik bir mutasyonun doğrudan sonucu olduğunda ve nöbetler, bu defektin temel semptomu olduğunda, genetik bir etiyoloji tanımlanır (17). Genetik etiyolojiye ilişkin bilgiler daha çok ailesel epilepsiler ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Hastaların hala az bir kısmında semptomlardan sorumlu patojen genetik bir varyant bulunabilmekteyse de, bu durum moleküler teknolojiye gelişmelerle hızla değişebilmektedir. İyi bilinen genetik epilepsilerin çoğu çocukluk çağına başlamaktadır. Jeneralize genetik epilepsilerden çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil absans epilepsi ya da juvenil miyoklonik epilepsiler; yine entelektüel gerileme ve dirençli nöbetlerle seyreden Dravet sendromu bunlara örnektir (22).

2.4.2. Yapısal nedenler: Korteksteki yapısal anomali, daha önce yapılan çalışmalara göre epilepsi riskini önemli ölçüde artırıyorsa yapısal etiyolojiden bahsedilebilir. Yapısal etiyolojiler kendi arasında konjenital (örn. kortikal displazi gibi nörolojik gelişimsel lezyonlar, tüberoskleroz) veya edinsel (örn. inme, travma, enfeksiyon, immün temelli) olarak ikiye ayrılmaktadır. Yapısal lezyonların

tanımlanması için epilepsi protokolü kullanılarak çekilmiş MRG (manyetik rezonans görüntülemesi) gerekmektedir ve yapılması hayati önem taşımaktadır, bu şekilde medikal tedavinin başarısız olması durumunda epilepsi cerrahisi kararı verilebilir. Yapısal etiyoloji kaynaklı epilepsilerin iyi bilinenlerinden birkaçı şunlardır: Hipokampal sklerozun sebep olduğu medial temporal lob epilepsisi, hipotalamik hamartomun sebep olduğu jelastik nöbetler, Rasmussen sendromu, hemikonvülziyon hemipleji ile giden epilepsi gibi (14).

Yapısal etiyolojilerden bir diğeri de nörogelişimsel lezyonlardır. Bu grup içerisinde kortikal displaziler, kortikal disgenezi, malformasyonlar, heterotopiler ve kortikal gelişim bozuklukları veya malformasyonları yer alır. Bu bozukluklar MRG bulgularına göre fokal, hemisferik veya jeneralize/çok odaklı olarak sınıflandırılmıştır. Jeneralize olanlar; lizensefali, pakigiri ve bant, laminer ve subependimal heterotopiyi içerir. En yaygın hemisferik nörogelişimsel lezyonlar ise Sturge-Weber sendromu (yüz anjiyomatöz nevüsleri ile ilişkili) ve hemimegalensefalidir (yaygın migrasyon ve displastik değişikliklerden tüm hemisferin genişlemesi). Daha sınırlı nörogelişimsel lezyonlar; fokal kortikal displazi, şizensefali (ventrikülden kortikal yüzeye uzanan displastik korteks ile kaplı yarı), polimikrogiri ve subependimal heterotopileri içerir (22). Aynı yapısal anomalinin altında yatan neden konjenital veya edinsel, ya da her ikisi birlikte olabilir. Örneğin; polimikrogiri GPR-56 genindeki mutasyona ikincil yani genetik olarak gelişebilir; ama aynı zamanda intrauterin sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu sonrası yani edinsel olarak da ortaya çıkabilir (14).

2.4.3. Metabolik nedenler: Bir dizi metabolik hastalık epilepsi gelişim riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Glukoz transport defektleri, mitokondriyal sitopatiler, kreatin eksikliği sendromları örnekler arasında sayılabilir. Bu hastalıkların çoğu, genetik çalışmalar kullanılarak da tespit edilebilir (14).

2.4.4. İmmünolojik nedenler: Epileptik nöbetler otoimmün bir süreçten kaynaklanan santral sinir sistemi inflamasyonu sebebiyle gerçekleşiyorsa immünolojik etiyolojiden bahsedilebilir. Rasmussen ensefaliti, anti-N-metil-D-aspartat (NMDA) ensefaliti bunlara örnek olarak verilebilir (14). Rasmussen ensefaliti sıklıkla 6-8 yaşlarında görülen tek yanlı hemisferik atrofiye yol açan inflamatuvar bir ensefalopatidir. Dirençli nöbetler, bilişsel işlevlerde bozukluk, hemiparezi, hemianopsi ve afazi görülebilir (24). NMDA ensefaliti ise prodromal

gribal belirtilerle başlayan, psikiyatrik belirtiler, konuşma ve uyku bozuklukları, bilinç değişikliği, hafıza kaybı, nöbetler ile seyreden, etiyolojisinde herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu ve over teratomlarının suçlandığı otoimmün bir süreçtir (25,26).

2.4.5. Enfeksiyöz nedenler: Dünya çapında epilepsi için bilinen en yaygın etiyoloji, enfeksiyöz sebeplerdir (14,27). Enfeksiyöz etiyoloji; menenjit, ensefalit gibi akut enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan akut semptomatik nöbetlerden ziyade hastalığın ana semptomunun epileptik nöbetler olduğu enfeksiyöz süreçleri içerir. Nörosistiserkoz, tüberküloz, HIV, serebral sıtma, subakut sklerozan panensefalit (SSPE), serebral toksoplazmoz ve Zika virüsü, CMV gibi konjenital enfeksiyonlar bu etiyolojik gruba örnektir. Enfeksiyonlar bazen yapısal lezyonlar oluşturarak epilepsiye sebep olurken, bazen de tetiklediği otoimmün süreçlerle postenfeksiyöz olarak epilepsi oluşturabilir (14).

2.4.6. Bilinmeyen nedenler: Bilinmeyen terimi kriptojenik teriminin yerini almıştır ve temel olarak altta yatan nedenin doğasının şu anda bilinmediği durumları anlatır. Kranial görüntülemesi normal olan ve belgelenmiş genetik, metabolik, immün veya enfeksiyöz etiyolojisi olmayan tüm epilepsi türleri bu kategoriye dahildir.

2.5. Epilepsi Epidemiyolojisi

Dünyada çocukluk çağında görülen epilepsi insidansı yıllık yaklaşık olarak her 1000 kişide 0,5-8 oranında değişmektedir (28,29). Türkiye’de 2020 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada ise, son yıllarda farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda epilepsi görülme sıklığının çocuklarda ve adölesanlarda 20/100.000 ile 124/100.000 arasında bulunduğu belirtilmiştir (30). Çocukların tahmini % 0,5-1 kadar adölesan dönem bitimine kadar en az bir kez afebril nöbet geçirmektedir. 80 yıllık yaşam süresi boyunca da insanların yaklaşık %3,6’ sının en az bir kez nöbet geçirme riski vardır (31).

Çoğu çalışmada, epilepsi insidans oranları erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksek bulunmuştur (31). Önemli etnik farklılık yoktur. Düşük sosyoekonomik gruplarda görülme insidansı daha yüksektir (32).

Fokal epileptik nöbetler, tüm yaş gruplarında en sık görülen nöbet tipidir. Çocukluk çağında görülen tüm nöbetlerin ise yüzde elliden (>%50) fazlasını oluşturmaktadır

(33,34). Farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler ise fokal nöbetlerin en sık görülen alt tipidir. Jeneralize nöbetler çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. Fokal nöbetlerden sonra en sık görülen nöbetler ise sırasıyla; JTKN, absans ve miyoklonik nöbetlerdir (35).

2.6. Epilepsi Patofizyolojisi

Epilepsinin patofizyolojisi ve altta yatan histolojik ve nörokimyasal değişikliklere dair bilgiler, yeni antiepileptik ilaçların rasyonel gelişim stratejilerine katkıda bulunması açısından önem taşımaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalar epilepsinin altta yatan mekanizmalarının kısmi de olsa anlaşılmasına katkıda bulunmuştur, ancak epilepsi patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (36).

Tüm nöbetlerin patofizyolojisinde ortak özellik eksitator ve inhibitör nörotransmisyon dengesinin disregülasyonu ve bir grup nöronun nöronal uyarılabilirliğinin sürekli olarak artmasıdır. Anormal hücrel deşarjlar, travma, hipoksi, beyin tümörü, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli nedenlerle ilişkili olabilir (37). İki önemli iyon kanalı inhibitör ve eksitator aktiviteye sahiptir. Voltaj bağımlı sodyum (Na) ve kalsiyum (Ca) kanalları hücre zarının depolarizasyonunu sağlarken, voltaj bağımlı potasyum (K) kanalları repolarizasyonu sağlar. Voltaj bağımlı Na ve Ca kanallarının sodyum ve kalsiyumun içeri girişini sağlamaları ile depolarizasyon oluşumu sonrasında, nöronlardan eksitator nörotransmitter salınımı başlar. Böylece nöbet oluşumu için gerekli olan nöron uyarımı ve gen ekspresyonu sağlanır. Voltaj bağımlı Na ve Ca kanalları ile oluşan depolarizasyon sistemi voltaj bağımlı K kanallarının inhibitör etkisi ile dengelenmektedir. Repolarizasyonun başlaması nöbet için gerekli olan nöronal deşarjın durdurulmasını sağlar (38). Nöbet patofizyolojisinde gama aminobütirik asit (GABA) reseptör aracılı inhibitör iletim ile NMDA reseptör aracılıks eksitator iletim arasında denge değişikliği de söz konusudur (39). Glutamat, aspartat, asetilkolin eksitator nörotransmitterler; GABA, glisin, taurin, dopamin, noradrenalin inhibitör nörotransmitterlerdir. Glial hücrelerin de hücre dışındaki eksitator iyon ve nörotransmitterler üzerinden epilepside rol oynadığı düşünülmektedir (40).

2.7. Epilepsi Tanısı

Epilepsi tanısı bir nöroloji uzmanı ya da çocuk nöroloji uzmanı tarafından klinik olarak değerlendirilerek konulmaktadır. Epilepsi ya da nöbet şüphesi olan hastadan ve atağı gören hastaya bakım veren kişilerden bilgi alınır; atağın ne zaman olduğu, atağın süresi, çocuğun atak öncesi, sırası ve sonrasındaki fiziksel hareketleri ve davranışları, bilinç değişikliği olup olmadığı sorgulanır. Olanak varsa atak anında video kaydı yapabilecek ailelerden destek istenmelidir. Bunun dışında hastanın doğum öyküsü, nöromotor gelişimi, yakın zamanda gelişmiş nöbeti tetikleyebilecek psikolojik faktörler, epilepsi ile ilişkili olabilecek durumları (merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, travma öyküsü gibi), bilinen kronik hastalıkları ve kullandığı reçeteli ve reçetesiz ilaçlar, intoksikasyon durumu, soygeçmişi detaylı bir şekilde öğrenilmelidir (41).

Muhtemel nöbet geçiren veya epilepsili bir çocuğun değerlendirilmesinde ayrıntılı nörolojik muayenenin yanı sıra genel tıbbi muayene de önemlidir ve özellikle dikkatli bir göz ve cilt muayenesi de mutlaka yapılmalıdır.

Fokal nöbet başlangıcı, muayenede yeni fokal nörolojik bulgular veya olaydan sonra uzun süreli bilişsel durum değişikliği varsa, yeni başlayan nöbetleri olan hastalar için acil nörogörüntüleme mutlaka yapılmalıdır. Acil servis değerlendirmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir. MRG taraması;

-Lokalizasyonla ilişkili epilepsisi olduğu bilinen veya olduğundan şüphelenilen ya da,

-İlişkili nöromotor gelişim geriliği olan ya da,

-EEG’de fokal bulguları olan çocuklar için endikedir (42-44).

İlk nöbet şikayetiyle gelen hastada standartlara uygun (uyanık ve uyuklu) rutin EEG çekimi önemli bir testtir. Zemin aktivitesinde belirgin asimetri veya yavaşlama, epileptiform deşarjlar (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) elektroklinik sendromlar hakkında bilgi verir. Ancak EEG bulgularının normal olması epilepsi tanısını dışlamaz. Hasta takibe alınır ve aralıklarla EEG çekim planı yapılır. Aynı şekilde her EEG bulgusu epilepsi tanısı demek değildir. Tipik epileptiform bulgu ilk EEG’de %50 oranında saptanabilirken tekrarlanan EEG’lerde bu oran %80-90’a

ulaşmaktadır. EEG'nin tekrarlanması gerektiğinde video EEG yapılması kesin tanı için önemlidir (45).

Öykü, fizik muayene, MRG ve EEG nöbetler için bir etiyolojiyi işaret etmiyorsa, çocuk potansiyel metabolik, genetik, immün aracılı ve nörodejeneratif bozukluklar açısından değerlendirilmelidir.

2.8. Epilepsi Tedavisi

Epilepsi hastalığının medikal yol ve medikal olmayan yollar ile tedavisi sağlanmaktadır. Medikal tedavide antiepileptik ilaçlar verilmektedir. Medikal olmayan tedavilerde ise vagal sinir uyarımı, ketojenik diyet ve cerrahi tedavi bulunmaktadır. Tedavinin amacı epilepsi gelişimini engellemek değildir. Nöbetleri ortadan kaldırmak ya da tekrarını mümkün olduğunca azaltmak, uzun dönemli tedaviyle ilişkili yan etkilerden kaçınmak ve hastanın normal psikososyal gelişim ve eğitim uyumunu koruması ya da yeniden sağlamasına yardım etmek amaçlanmaktadır (46).

Bir çocuğun ilk nöbeti metabolik bozukluk ya da enfeksiyon gibi akut bir hastalıktan kaynaklanabilir ve bu nöbet bir daha tekrarlamayabilir ya da epilepsi gibi kronik bir hastalığın başlangıcı olabilir. İlk değerlendirme sırasında bunların hepsi göz önünde tutulmalı, nöbeti tetikleyebilecek akut bir neden ortada yoksa, antiepileptik tedaviye başlayıp başlamamak konusunda karar verilmelidir. Çoğu zaman ilk provoke edilmemiş nöbet sonrası hemen antiepileptik tedaviye başlamaktan kaçınılır. ILAE raporunda da klinik durumu iyi olan bir süt çocuğunda, ilk ateşsiz nöbetten sonra yakın takip ile “bekle ve gör” politikasının daha makul olduğu belirtilmektedir (47). Ancak spesifik bir epilepsi sendromu ile ilgili bulguları olan hastalar gibi seçilmiş olgularda ilk provoke edilmemiş nöbet sonrası da antiepileptik tedavi başlanabilir. Örnek olarak, ilk kez JTKN geçiren ve EEG'si 4 ila 6 Hz jeneralize ani ve yavaş dalga aktivitesi gösteren ve juvenil miyoklonik epilepsi (JME) tanısı alan bir hasta için geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaçla tedavi endikasyonu doğabilir. Ek olarak, potansiyel semptomatik etiyolojisi olan çocuklarda, özellikle nöbet fokal ise ve EEG veya beyin MRG bulguları anormal ise, nöbetin tekrarlama riski daha yüksektir; bu gibi durumlarda, antiepileptik ilaç tedavisinin faydaları, risklerinden daha ağır basabilir (48). Her durumda karar, antiepileptik ilaç tedavisinin potansiyel riskleri ve

faydalarına karşı tekrarlayan nöbet risklerini tartarak, buna hasta değerleri ve tercihlerini dahil ederek bireyselleştirilmelidir. Tedavi, ikinci bir nöbet riskini azaltmanın yararı, farmakolojik yan etkilerin risklerinden daha büyük olduğunda akılcıdır (49).

Nörolojik olarak normal olan, önceden herhangi bir nörolojik hastalık öyküsü olmayan ve belirgin bir akut etiyoloji olmaksızın provoke edilmemiş nöbet geçiren çocukta bir sonraki yıl içerisinde ikinci kez nöbet geçirme riski yaklaşık %25 iken, sonraki üç yıl için bu oran %45-50 aralığında olmaktadır. İlk nöbet sonrası, rekurrens nöbet riskini artıran faktörler şunlardır; (50-54)

- Daha önce var olan nörolojik hasar,
- İlk nöbetin fokal tipte olması,
- Beyin MRG bulgularında belirgin anomali olması
- Anormal EEG bulgusu
- Ailede epilepsi öyküsü olması

Bununla birlikte, çocuk ikinci nöbeti geçirene kadar tedaviye başlanmamak, epilepsinin uzun vadeli prognozunu değiştirmez. İlk kez geçirdiği tonik klonik nöbet şikayeti ile çocuk acile başvuran hastalar arasından rastgele olarak seçilen 419 hasta ile yapılan çalışmada; hastaların bir kısmına ilk nöbet sonrası derhal antiepileptik tedavi başlanmış, ikinci gruba ise ikinci nöbet sonrasında tedavi verilmiştir. İlk nöbetten hemen sonra başlanan tedavinin kısa dönemde nöbet rekurrens hızını azalttığı görülmüş. Ancak birinci ve ikinci yılda, erken tedavi ve gecikmiş tedavi grupları arasında nöbetsiz kalan hasta sayısının benzer olduğu fark edilmiştir (birinci yılda %83 ve %87, ikinci yılda %60 ve %68) (55,56).

İki kez provoke edilmemiş nöbet geçiren çocuklarda genellikle antiepileptik tedaviye başlanır, çünkü ikinci kez nöbet olması hastanın gelecekte başka nöbet geçirme riskinin de önemli ölçüde artmış olduğunu gösterir (57).

2.8.1. Antiepileptik tedavinin seçimi: Geleneksel olarak, epilepsi tedavisi için kullanılan başlıca strateji farmakolojiktir. AEİ tedavisi, nöbetlerin başlamasını ve yayılmasını baskılamak esasına dayanmaktadır (58). İlaç seçimi; nöbet tipine, epilepsi sendromuna göre olduğu kadar, hastanın yaşı, cinsiyeti, var ise diğer

hastalıkları, kullanılan başka ilaçlar vb. kişisel durumlarına göre yapılır ve düzenlenir. İlaç özellikleri iyi bilinerek tedavi kişiselleştirilmelidir (59).

2.8.1.1. Nöbet tipi ile ilişkili faktörler: Başlangıç tedavisi için seçilen nöbet önleyici ilaç, belirli bir nöbet tipi veya sendromu için etkili olan ilaç olmalıdır. Bazı epilepsi sendromları için mevcut veriler birinci basamak tedavi olarak belirli nöbet önleyici ilaçların diğerlerine tercih edilmesini desteklemektedir. Örnek vermek gerekirse;

- İnfantil spazmların tedavisinde ACTH kullanılması
- Çocukluk çağı absans epilepsisinde etosüksimid veya valproik asit kullanılması
- JME için valproik asit kullanılması (60,61)

Fokal epilepsi veya medial temporal skleroz gibi diğer epilepsi türleri için, çeşitli AEİ'lar arasında tedavideki etkinlik açısından net bir fark yoktur. Klinisyenler genellikle yan etkiler, maliyet ve doz aralıkları gibi ilaca bağlı diğer faktörlere dayanarak birinci basamak tedaviyi seçerler. Geniş spektrumlu ve minimal ilaç etkileşimi olan levitirasetam bu nedenle çocukluk çağında görülen epilepsilerde en çok tercih edilen birinci basamak antiepileptiklerden biridir. Ancak tüm ilaç seçimlerinde hastanın bireysel özellikleri göz önünde bulundurulmalı ve ilaç seçimi kişiye özel olarak yapılmalıdır (62).

Bazı durumlarda, özellikle jeneralize epilepsi sendromları için, geniş spektrumlu antiepileptik bir ilaç daha uygun olduğunda, aksine dar spektrumlu bir ilacın uygulanması nöbetleri ağırlaştırabilir (tablo 1). Örnek olarak, karbamazepin ve fenitoinin idiyopatik jeneralize epilepsili bireylerde absans ve miyoklonik nöbetleri kötüleştirdiği bildirilmiştir (63-65).

2.8.1.2. İlaçla ilişkili faktörler: Antiepileptik tedavi seçimlerinde ilacın formülasyonu (süspansiyon, tablet, çiğnenebilir tablet, vb.), doz aralıkları, ilacın yarılanma ömrü ve eliminasyon süresi, potansiyel yan etkileri ve olası ilaç-ilac etkileşimleri göz önünde tutulmalıdır. Epilepsi tedavisinin amacı tek ilaç tedavisidir. Monoterapi, daha iyi hasta-tedavi uyumu, daha az yan etki, daha az teratojenite riski bulundurması ve daha düşük maliyetli olması ile politerapidenden daha üstündür.

Tablo-1: Teröpatik Spektrumuna Göre Antiepileptik İlaçlar (62).

Teröpatik Spektrumuna Göre Antiepileptik İlaçlar		
Geniş Spektrumlular (fokal+jeneralize başlayan nöbetler için)	Dar spektrumlular (sadece fokal başlayan nöbetler için)	Dar spektrumlular (sadece absans nöbetler için)
• Brivarasetam • Klobazam • Felbamat • Lamotrijin • Levatirasetam • Perampanel • Rufinamid • Topiramat • Valproat • Zonisamid	• Karbamazepin • Senobamat • Eslikarbazepin • Gabapentin • Lakozamid • Okskarbazepin • Fenobarbital • Fenitoin • Pregabalin • Primidon • Stiripentol • Tiagabin • Vigabatrin	• Etosüksimid

2.8.2. AEİ yan etkileri: Yan etkiler hastaların %40'ına kadar tedavi başarısızlığına neden olabilir ve nöbet kontrolünden bağımsız olarak yaşam kalitesini etkileyebilir. Bu nedenle klinisyen kullandığı ilacın olası yan etkilerine hakim olmalı, belli aralıklarla mümkünse hastayı bu yan etkiler açısından fizik muayene ya da laboratuvar testleriyle tetkik etmelidir (66).

En sık görülen yan etkiler doza bağlıdır ve sıklıkla nörolojik sistem tutulumunu içermektedir. Olumsuz yan etkilerden en sık görülenler; bilişsel değişiklikler, uyuşmalar, dikkat eksikliği, ataksi ve diplopidir. Merkezi sinir sistemi yan etkilerine ek olarak, karaciğer ve hematolojik sistemde de toksisite belirtileri görülebilmektedir. Karaciğer yetmezliğinin erken belirtileri arasında anoreksi, bulantı, kusma, uyuşukluk ve karın ağrısı bulunmaktadır (67).

Doza bağımlı yan etkiler en sık tedavinin ilk 4-8 haftasında görülmektedir (68). Bunların önlenmesine yönelik stratejiler arasında uygun AEİ seçimi, yavaş doz

artırımı ve mümkün olduğunca hasta tedavisinin monoterapiye bırakılması yer almaktadır (69).

Daha az sıklıkla gözlenen ancak potansiyel olarak daha ciddi olan yan etkilerden biri de, genellikle ilaç dozu ile ilgili olmayan; ancak ilaç metabolizmasının bireysel özelliklerine, yani toksik metabolitlerin işlendiği metabolik yollardaki eksikliğe bağlı gelişen **idiyosenkratik reaksiyonlar**dır (67). İdiyosenkratik reaksiyonlar çoğunlukla deri, karaciğer ve kemik iliğini içermektedir (67). Stevens Johnson Sendromu dahil olmak üzere ciddi alerjik reaksiyonlar; fenitoin, lamotrijin, klobazam, karbamazepin ve okskarbazepin gibi birçok AEİ ile bildirilmiştir (70).

Antiepileptik ilaçlar bunun dışında, çocuklarda azalmış kemik yoğunluğu ve bozulmuş kemik büyümesi ile ilişkili olabilmektedir (71). Bu nedenle hastalara güneşe çıkma ve D vitamini alımı konusunda danışmanlık yapılması, D vitamini seviyelerinin izlenmesi ve çoğu durumda D vitamini takviyesi verilmesi önerilmelidir (59).

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının AEİ'lerin iştah ve beslenme üzerindeki potansiyel etkilerinin farkında olması gerekmektedir (70). Birçok AEİ, çocuklarda ve yetişkinlerde kilo değişikliklerine yol açar. Valproik asit, gabapentin ve karbamazepin sıklıkla kilo alımına neden olurken, felbamat ve topiramat kilo kaybına neden olmaktadır (72). Ayrıca fenitoin ile birlikte diş eti hiperplazisi, hirsutizm, kaba yüz değişiklikleri ve akne görülebilir (67,73,74). Yine valproik asit tedavisi sırasında çocukların %12 sinde saç dökülmesi görülmektedir (75).

Doğurganlık çağındaki kız çocuklarda bir diğer önemli sağlık sorunu, AEİ'lerin potansiyel teratojenitesidir (76). Valproik asidin AEİ'lar arasında teratojenite için en yüksek potansiyele sahip olan ilaç olduğu düşünülmektedir. Gebelikte kullanım için en güvenli AEİ'lar ise levetirasetam ve lamotrijindir (59).

Yine bazı antiepileptiklerin kullanımı sırasında artan intihar eğilimi olduğu görülmüştür. Bu nedenle nöbet önleyici ilaçlar alan hastalar, intihar düşüncesi veya depresyonun ortaya çıkması veya kötüleşmesi açısından izlenmelidir. ILAE yeni başlayan epilepsilerde bilişsel ve ruhsal durumun rutin olarak taranmasını önermektedir (77).

2.8.3. Antiepileptik tedavi başlangıcı sonrası izlem: Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler istenir ve belirli aralıklarla bu veriler takip edilir. Özellikle idiyosenkratik reaksiyonlar ilk 3-6 ayda görüldüğünden bu periyotta daha dikkatli izlem yapılmalıdır. Her ilaca ait özelliklere göre de başlangıç ve izlem tetkikleri planlanır (59).

Kusma (hepatotoksisite veya pankreatitin en yaygın erken semptomu), uzun süreli açıklanamayan ateş, kolay morarma, aşırı yorgunluk veya halsizlik, grip benzeri semptomlar, nöbetlerde açıklanamayan kötüleşme, bilişsel durumda değişiklik ve karın ağrısı gibi durumlar varlığında altta yatan başka bir neden bulunamıyorsa, ilaç yan etkileri açısından hasta ileri düzeyde araştırılmalıdır (78).

Tedaviye tek bir AEİ ile monoterapi şeklinde başlamak önceliklidir ve düşük dozda başlanarak hastanın ihtiyacına göre kademeli olarak artırılması gerekmektedir. AEİ dozu, yan etkileri klinik değerlendirme ve laboratuvar verileri ile takip edilerek nöbetler kontrol altına alınıncaya kadar artırılmalıdır (79). İlk AEİ ile nöbetler kontrol altına alınamadıysa diğer AEİ ile monoterapi önerilmektedir. Öncelikli hedef tek AEİ ile nöbet kontrolünü sağlamaktır (80). İkinci ilaç da etkisiz kalır ise politerapiye geçilmelidir.

Düzenli olarak laboratuvar verileri ve EEG bulgularına bakılarak hastaya uygun ilaç seçimi ve idame doz ayarlanmalıdır. Takiplerde EEG'yi tekrarlayarak bulgulardaki değişiklikleri görmek gerekmektedir. Özellikle AEİ kesim zamanını belirlemek ve ilaç kesildikten sonra rekurrens nöbet eğilimini saptamak için EEG gereklidir (79).

Hastanın izleminde, tedavinin düzenli kullanıp kullanılmadığı, tedavi sonrası geçirilen nöbet sayısı ve tipi, hastanın nöromotor ve psikososyal gelişimi gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavinin etkinliğini izlemek açısından bazı antiepileptik ilaçlar için mevcut olan serum ilaç düzeyleri kullanılabilir, ancak bu her ilaç için anlamlı değildir. Örnek olarak, levatirasetam için serum ilaç düzeyinin klinik etkinlik veya tolere edilebilirlik ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (81).

2.8.4. Antiepileptik tedavinin süresi ve kesilmesi: Nöbet etiyolojisi ne olursa olsun, AEİ tedavisi altında en az 18-24 ay nöbetsiz takip edilen çocukların çoğunda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Nörolojik defisiti olan çocuklarda dahi, motor

veya bilişsel defisitinin varlığı rekürrens için bir risk faktörü olmasına rağmen, uzun bir süre nöbet olmaksızın takip edilmişlerse, nöbet önleyici ilaçların kesilmesi göz önünde bulundurulabilir (2).

Hastanın kendisine, ebeveynlerine ya da bakım veren kişilere, tedavi kesimi ile ilgili danışmanlık verilmelidir. Tedavinin kesilmesinin riskleri ve yararları tartışılmalı, ilacın kesilmesinin nöbetin tekrarlama riskini belirgin bir şekilde artırmadığı açıklanmalıdır. Ancak özellikle tedavi kesimi sırasında ve sonrasında, eğer ki nöbet tekrarlırsa, küçük bir olasılık da olsa hastanın ilaç tedavisine yanıt verme şansının düştüğü konusunda bilgi verilmeli ve bu bilgilendirme süreci belgelenmelidir. Tekrarlayan nöbetlerin çocukların status epileptikus geçirme ve ölüm riskini artırabileceği, bununla birlikte mevcut verilerin antiepileptik tedavi kesimi sonrası artan status epileptikus veya ölüm riskine işaret etmediği anlatılmalıdır (82).

AEİ tedavisinin nasıl azaltılıp kesilmesi gerektiğine yönelik çok az sayıda çalışma vardır. Ancak dikkat edilmesi gereken en önemli nokta; tedavinin aniden kesilmesi yerine ilaç dozunun kademeli olarak azaltılarak kesilmesidir. Çünkü ilaç tedavisindeki hızlı değişiklikler (günlerden birkaç haftaya kadar) nöbet riskini artırır. Genellikle birkaç haftadan birkaç aya kadar daha yavaş şekilde azaltma şeması tavsiye edilir. Özellikle benzodiazepinler ve barbitüratlar yoksunluk nöbetleri ile ilişkilidir ve daha yavaş, kademeli olarak kesilmelidir (3). Tedavi kesimi öncesi mutlaka bir EEG kaydı alınmalıdır. EEG epileptiform aktivite göstermiyorsa, her 10 ile 14 günde bir %25'ten daha hızlı olmayan bir oranda doz azaltılması önerilmektedir (2).

Tedavi altında iki yıl boyunca nöbet geçirmemiş olan hastalarda, antiepileptik ilaçları bıraktıktan sonra nöbetin tekrarlama olasılığı yaklaşık %30-40 oranındadır (3,4). Beş çalışmanın katıldığı bir meta-analiz sonucuna göre nöbet önleyici ilaç tedavisinin iki yıldan önce kesilmesinin, özellikle fokal epilepsisi veya anormal EEG bulgusu olan çocuklarda, nöbet rekürrensi için daha yüksek bir risk (risk oranı 1.34) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İki yıldan daha uzun süre nöbetsiz izlem, sadece biraz daha düşük rekürrens insidansı ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle daha uzun gözlem süreleri (yani >2 ile 3 yıl) tavsiye edilmez (83).

AEİ tedavisinin kesilmesi sonrası, rekurrens riskini artıran faktörler şunlardır:

- Nöromotor ve/veya bilişsel defisit varlığı
- Nedeni bilinmeyen epilepsili çocuklarda tedavinin kesilmesi sırasında anormal EEG bulgusu olması (uzak semptomatik etiyolojisi olan epilepsili çocuklarda EEG'nin prediktif değeri çok yüksek değildir)
- Bazı edinilmiş veya genetik epilepsiler (örnek olarak; çocukluk çağı absans epilepsisi hemen her zaman remisyona ulaşırken, juvenil miyoklonik epilepsilerin remisyona ulaşma şansı daha düşüktür)
- Beyin MRG'de yapısal anormallik.
- Kısa tedavi süresi (6-12 ay) (3,84-87).

Serebral palsili ve epilepsili 65 çocukla yapılan bir çalışmada, nöbetsiz geçirilen en az iki yıl sonrası AEİ tedavisi kesilmiş; hastaların %42'sinde nöbet rekurrensinin ortaya çıktığı görülmüştür. Hemiplejili çocukların, paraplejili çocuklara göre (%14) daha yüksek rekurrens oranına (%62) sahip olduğu fark edilmiştir. Bu durum muhtemelen, paraplejili hastalarda majör patolojinin subkortikal beyaz cevherde olması, daha epileptojenik olan kortikal nöronların daha az tutulması ile ilgilidir. Bu çalışmadaki veriler, tedavi kesimi esnasında çekilen EEG sonucunun rekurrens riskini belirleme konusunda prediktif değerinin düşük olduğu yönündedir (88).

Tedavi kesimi sonrası prognozu iyi yönde etkileyen faktörler ise çocuğun daha küçük yaşta olması ve nöbet tipi olarak sadece absans nöbetleri geçirmesidir (84-87).

Nöbetsiz çocuklarda antiepileptik ilaçların kesilmesinden sonra tekrarlayan dirençli nöbetler görülmesi riski çok düşüktür. Nöbetsiz hale gelen ve nöbet önleyici ilaçları bırakan ve 4-5 yıl boyunca takip edilen 260 çocuktan oluşan bir kohort çalışmasında, üç çocukta (%1) ilaçla tekrar kontrol edilemeyen dirençli nöbetler geliştiği görülmüştür. Tedavi kesilmemiş olsa da, bu tekrarlayan nöbetlerin önlenebileceği açık olmadığı belirtilmektedir (89).

2.9.Epilepsi ile İlişkili Komorbiditeler

Epilepsili çocuklar, kronik nörolojik durumlarının neden olduğu psikolojik, davranışsal, bilişsel, nörolojik, akademik ve sosyal sorunlar açısından yüksek risk altındadır ve eşlik eden bu komorbid durumlar, nöbetlerden bağımsız olarak yaşam

kalitelerini önemli ölçüde etkileyebilir (90-92). Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB) ve Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), bunlar içerisinde çocukluk çağı epilepsisi ile ilişkili en yaygın komorbid durumlardır. Bunun nedeni, erken beyin gelişiminde rol oynayan ve sinaptik plastisiteyi, nörotransmisyonu ve fonksiyonel bağlantıyı etkileyen birkaç değişmiş nörobiyolojik mekanizmadan kaynaklanan karmaşık ve heterojen bir patogeneze ile ilişkilidir. Nadiren klinik olarak ilgili kromozomal anormallikler, çevresel faktörlere ek olarak, epilepsi ile birlikte OSB/DEHB komorbiditesi için artan bir risk oluşturabilir. Aday genlerin çoğu sinaptik oluşum/yeniden şekillenme/bakım (NRX1, CNTN4, DCLK2, CNTNAP2, TRIM32, ASTN2, CTNTN5, SYN1), sinir iletimi (SYNGAP1, GABRG1, CHRNA7) veya DNA metilasyonu/kromatin yeniden şekillenmesi (MBD5) ile ilgilidir. Tüberoskleroz ve Frajil X sendromu gibi iki genetik bozukluk, epilepsili çocuklarda OSB ve DEHB hastalıklarına yol açan ortak patojenik yolları anlamak için model görevi görebilir ve biyolojik odaklı yeni tedavi seçenekleri için fırsat sunar (93).

2.9.1. Otizm spektrum bozukluğu: OSB, sosyal iletişim ve etkileşimde anormallik, tekdüze, tekrarlayıcı davranış kalıpları ile karakterize geniş bir yelpazedeki klinik belirtilerle kendini gösteren, heterojen nörogelişimsel bir bozukluktur. Semptomlar genellikle yaşamın ikinci yılında tanınır, ancak daha erken ortaya çıkabilir. OSB tanısı, geçmiş ve davranış gözlemine dayalı olarak OSB için belirlenmiş tanı kriterlerini karşılayan çocuklarda klinik olarak konur. Her ikisi de atipik sosyal iletişim-etkileşime ve kısıtlı, tekrarlayan davranış, aktivite ve ilgi kalıplarına odaklanan iki ana tanı kriteri grubu vardır: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) (94).

DSM-V kriterlerine göre OSB tanısı için çocuğun aşağıdaki kriterlerin tümünü sağlaması gerekmektedir: (94)

- Birden fazla farklı ortamda görülen aşağıdakilerin üçü ile ilişkili olabilen, sosyal iletişim ve etkileşimde kalıcı eksiklikler (şu anda veya geçmişe göre):
 - Sosyal-duygusal karşılıklılık (örneğin, karşılıklı ilgilerin paylaşılmaması, başkalarının düşünce ve duygularının farkında olmama veya anlama eksikliği nedeniyle karşılıklı olarak zevkli ve hoş sohbetler veya etkileşimler üretememe)

-Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlar (örneğin, sözlü iletişimi sözsüz yönleriyle [göz teması, yüz ifadeleri, jestler, beden dili ve/veya prozodi/ses tonu] koordine etme zorluğu)

-İlişkileri geliştirme, sürdürme ve anlama (örneğin, davranışları sosyal ortama uyarlamada zorluk, beklenen sosyal davranışları gösterememe, sosyalleşmeye ilgi duymama, arkadaşlık kurmakla ilgilenirken bile arkadaş edinmede zorluk)

- Sınırlı, tekrarlayan davranış kalıpları, ilgi alanları veya faaliyetler; aşağıdakilerden ≥ 2 'sinin eşlik etmesi (şu anda veya geçmişe göre):

-Stereotipi veya tekrarlayan hareketler (nesne kullanımı veya konuşma ile ilişkili [örneğin, sallanma, el çırpma veya dönme gibi] klişeler, ekolali [konuşmanın bölümlerini tekrarlama], filmlerden veya önceki konuşmalardan senaryoları tekrarlama, oyuncakları düz bir sıra oluşturacak şekilde dizme)

-Aynılıkta ısrar, rutinlere sarsılmaz bağlılık veya ritüelleştirilmiş sözlü veya sözlü olmayan davranış kalıpları (örneğin, geçişlerde zorluk, selamlama ritüelleri, her gün aynı yemeği yeme ihtiyacı)

-Güç veya odak açısından anormal olan son derece kısıtlı, sabit ilgiler (örneğin, belirli nesnelerle [trenler, elektrikli süpürgeler veya tren veya elektrikli süpürgelerin parçaları] ile meşgul olma); ısrarcı ilgi alanları (örneğin, dinozorlar veya doğal afetler gibi bir konuya aşırı odaklanma)

- Duyusal uyaranlara artan veya azalan tepki veya çevrenin duyusal yönlerine olağandışı ilgi (örneğin, belirli seslere karşı olumsuz tepki; sıcaklığa karşı belirgin kayıtsızlık; nesnelere aşırı dokunma/kokulara aşırı hassasiyet)

- Semptomlar işlevi bozmalıdır (örneğin, sosyal, akademik, günlük rutinleri tamamlamama).
- Semptomlar erken gelişim döneminde mevcut olmalıdır. Ancak, toplumsal talepler sınırlı kapasiteyi aştıktan sonra görünür hale gelebilirler; sonraki yaşamda semptomlar öğrenilmiş stratejiler tarafından maskelenebilir.
- Semptomlar zihinsel engellilik (önceden zeka geriliği olarak anılırdı) veya genel gelişimsel gecikme ile daha iyi açıklanamaz.

OSB, tıbbi, genetik, nörogelişimsel, zihinsel veya davranışsal sorunlar (örn. zihinsel bozukluk, dil bozukluğu, epilepsi, fetal valproat veya alkole maruz kalma) ile birlikte veya bunlar olmaksızın ortaya çıkabilir (93). Klinik ve subklinik epilepsinin otistik davranış ve dil gerilemesi ve dezentegratif bozuklukla ilişkisi merak uyandırıcıdır ancak çözülmemiştir. Mevcut kanıtlar, hem otizmi hem de epilepsiyi açıklayan ortak patofizyolojik mekanizmalar olduğunu göstermektedir (95).

2.9.2. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Hastanın nörolojik gelişim düzeyine uygun olmayan ve işlevsellikte bozulmalara neden olan, dikkatsizlik, dürtüsellik ve aşırı hareketlilik şeklinde görülen bir bozukluktur (96,97). Eski dönemlerde DEHB'nun belirtilerinin, çocukluğun erken dönemlerinde başlamasından dolayı sadece çocukluk döneminde görülen bir hastalık olduğu düşünülmüştür; ancak günümüzdeki çalışmalar sonucunda hayat boyu devam edebilen, nörogelişimsel bir bozukluk olduğu bilinmektedir (98). Türkiye'de her 20 çocuktan birinde DEHB görülürken (99), epilepsili çocuklarda DEHB genel toplumdaki çocuklara göre 3-5 kat sıklıktır (100). Epilepsi tanısı alan çocuklarda %30-40 arası oranlarda DEHB görülebilmektedir (101). Epilepsi ile DEHB'nun aynı risk faktörlerini taşıdığını, dikkat sorunu gibi benzer nöropsikolojik bozulmalar gösterebileceklerini gösteren çalışmalar yapılmıştır (102). DEHB tanısı alan çocuklarda da normal çocuklara göre 2,5 kat fazla oranda yeni tanı epilepsi vakaları saptanmıştır (103). DEHB tanısı alan çocukların EEG'lerinde daha sık epileptiform anomali görülmektedir ve bu çocukların da yaklaşık %14'ünde nöbet gelişimi gözlenmektedir (104). Epilepsi tanısı alan çocuklarda DEHB görülme sıklığında cinsiyetler arası anlamlı fark yoktur (103). Erken başlangıçlı, nöbet süresi uzun, nöbet sıklığı fazla, nöbetleri kontrol altına alınamayan epilepsi hastalarında DEHB görülme sıklığı artmıştır (105). Frontal lob ve absans nöbetlerinde daha yaygın DEHB belirtileri olduğu görülmüştür. DEHB; epilepsili çocukların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemekte, okul başarısında düşmeye yol açmaktadır (106).

Klinikte DEHB; hiperaktivite, dikkatsizlik ve dürtüsellik ana belirtileri ile görülmektedir. DEHB tanısı koyabilmek için bu belirtilerin, çocukluk döneminde başlaması, çocuğun içinde bulunduğu gelişim dönemine göre uygunsuz olması, kalıcı ve sürekli olması, aile-okul-sosyal hayat gibi alanlarda işlevsellikte bozulmaya yol açması gerekmektedir. DEHB tanısı alan çocukların sosyal ve akademik alanlardaki

işlevselliğinin ve dolayısıyla hayat kalitesinin önemli oranda etkilendiği söylenebilir (107-109).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu DSM-V tanı ölçütleri (96):

- Aşağıdakiler içerisinde hastanın işlevselliğini bozan, süregelen bir dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik-dürtüsellik olması:

(a) Dikkat eksikliği belirtileri

- Talimatları başından sonuna kadar takip edemezler,
- Dikkatlerini herhangi bir işe ya da oynadıkları oyuna vermekte zorlanırlar,
- Evde veya okulda yapacağı işler ve aktiviteler için gereken malzemeleri kaybederler,
- Biri ile konuşurken onu dinlemez gibi görünürler,
- Detayları gözden geçirirler,
- Düzensizdirler,
- Uzun süre zihinsel çaba gerektiren işleri yapmakta zorlanırlar ve bunlardan kaçınırlar,
- Unutkandırılar,
- İlgileri kolayca başka yönlere kayar.

(b) Hiperaktivite belirtileri

- Yerlerinde duramazlar,
- Oturmaları gerektiği halde oturamazlar,
- Sessiz sakin oyun oynamakta güçlük çekerler,
- Her yerde, zamanlı zamansız koşup tırmanırlar,
- Çok konuşurlar,
- Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştırırlar,
- Her zaman bir şeylerle uğraşırlar,

-Sıralarını beklemekte zorlanırlar,

-Olaylara ya da konuşmalara müdahale edip yarıda keserler.

- On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.
- Dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtilerinden birkaçı iki ya da daha çok ortamda mevcuttur.
- Bu belirtilerin, hastanın yaşadığı ortamlarda işlevselliğini bozduğuna veya işlevselliğinin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar mevcuttur.
- Bu belirtiler başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2.9.3. Mental retardasyon: Mental retardasyon ve epilepsi birlikteliği yaygın olarak görülmektedir. Mental retardasyon ile epilepsinin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardır (110). Mental retardasyonu olan bireylerde, genel popülasyona oranla daha yüksek oranda epilepsi tanıları görülür. Mental retarde bireylerin %14-24'ünün epilepsi tanısı vardır (111,112).

2.9.4. Depresyon ve intihar girişim riski: Toplum temelli çalışmalara göre epilepsili çocuklarda depresyon ve anksiyete genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen sistematik bir incelemede epilepsili çocuklarda depresyon prevalansının %12-14 olduğu görülmüştür (113). 5 yaş üstü epilepsili hastalarda yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda, antiepileptik ilaçların bazılarının intihar eğilimini artırdığına yönelik bulgular saptanmıştır. Bu riskin, ilaca başlandıktan bir hafta sonra arttığı gözlenmiştir (%0,22'den %0,43'e) ve 24 haftalık çalışma gözlemi boyunca devam etmiştir. Etki, incelenen 11 antiepileptik ilaçta da saptanmış ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), bu riskin tüm nöbet önleyici ilaçlar tarafından paylaşılabileceğini düşünmüştür. Ancak gerçek intihar riskinin çok düşük olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık, nöbet önleyici ilaçlarla tedaviyi durdurma veya tedaviden kaçınmanın getireceği riskler çok daha kötüdür, ciddi zararlara ve hatta ölüme neden olabilir (114).

2.9.5. Uyku bozuklukları: Uyku bozuklukları, epilepsili çocuklarda, epilepsisi olmayan çocuklara kıyasla, gece nöbetleri veya uykuyla ilişkili epilepsi sendromları olmayanlarda dahi, daha sık görülür (115-117). Bazı araştırmalara göre, epilepsi, nöbet önleyici ilaçlar ve uyku arasında, uyku bölünmesine, artan nöbet sıklığına ve düşük nöbet eşliğine yol açan bir kısır döngü olduğu belirtilmektedir (118).

Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ve valproat gibi belirli antiepileptik ilaçların uyku üzerinde olumsuz etkileri söz konusudur (119). Bununla birlikte, uyku bozuklukları; gündüz uyuklamaları, öğrenmede güçlük, davranış bozukluğu ve düşük yaşam kalitesi ile sonuçlanmaktadır (118).

2.10. Epilepsi Prognozu

Uzun vadeli prognoz, epileptik nöbetlerin tamamen kesilmesi açısından, çocuklarda, özellikle nörolojik defisiti bulunmayanlarda, erişkinlere göre çok daha iyidir (120). Popülasyon temelli bir kohort çalışmasında, sendromik olmayan epilepsili çocukların yarısında tam nöbet remisyonu meydana geldiği görülmüştür (121). Erken nöbet kontrolü, nöbet başlangıç yaşının daha küçük olması ve altta yatan nörolojik anormalliğin olmamasının prognozu iyi yönde etkilediği görülmüştür.

Epilepsili çocuklar, epilepsili yetişkinlerde olduğu gibi, epilepsisi olmayan çocuklara kıyasla daha erken ölüm riski altındadır (122-125). Artmış ölüm riski, semptomatik epilepsili çocuklarda en yüksek oranlarda görülmektedir, idiyopatik epilepsili hastalarda ise daha düşüktür (126,127). Epilepsi ile doğrudan ilişkili olabilecek önemli ölüm nedenleri arasında konvülsif status epileptikus, yaralanmalar ve epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP) yer alır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Araştırmanın Amacı ve Tipi

Çocukluk çağı epilepsilerinde, AEİ kesimi sonrası rekürrens epilepsi riskini belirlemek, rekürrens riski üzerinde etkili olan klinik, demografik ve epidemiyolojik faktörleri ortaya koymak, elde edilen verileri bu konuda daha önce yapılmış diğer çalışmaların verileriyle karşılaştırmak, antiepileptik tedavi kesiminde göz önünde bulundurulması gereken faktörlerin rekürrens riskini öngörebilirliğini belirlemektir.

Bu çalışma retrospektif arşiv taramalarını içeren kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni

Bu çalışmaya Ocak 2015 – Aralık 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniği'nde Epilepsi tanısı (ICD kodu: G40.8-G40.9 olan) ile takip ve tedavi edilen 1-18 yaş arası 6976 hasta arasından 292 hasta seçilerek alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

-ILAE 2014 tanı kriterlerine uygun olarak konulmuş epilepsi tanısı olan (aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunan);

- Aralarında 24 saatten fazla süre bulunan en az iki provoke edilmemiş nöbet olması.
- Bir provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet ve sonraki 10 yıl içinde meydana gelen iki provoke edilmemiş nöbetten sonra tekrarlama riskine benzer başka nöbet olasılığının varlığı.
- Epilepsi sendromu tanısının bulunması.

-Yukarıdaki kriterler dikkate alınarak epilepsi tanısı alan, yaşları 1-18 yıl arası olan,

-En az 2 yıl antiepileptik tedavi alan,

-İlaç tedavisi altında en az 2 yıl epileptik nöbeti olmayan ve tedavileri sonlandırılan hastalar dahil edildi.

Dışlama kriterleri;

-İki yıldan daha az tedavi almış olan

-Ateş ya da başka bir uyararla tetiklenmiş tekrarlayan nöbetler sonrası antiepileptik tedavi başlanan hastalar

-Tedavi ve takibi tamamlanmadan kendi isteğiyle takipten ayrılmış olan hastalar

-Çalışma için gerekli bilgilerine tam olarak ulaşamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Yöntemi

Çalışmaya 292 hasta alındı. Olgular antiepileptik tedavisi kesildikten sonra nöbet rekurrensi gelişenler ve gelişmeyenler olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Tüm olguların demografik verileri, nöbet ve antiepileptik tedavi ile ilişkili özellikleri, fizik muayene bulguları, doğum öyküleri, epilepsi ile ilişkili olabilecek eşlik eden hastalıkları, soygeçmişleri, EEG ve kranial MRG verileri, tedaviye yanıtları poliklinik kayıtlarındaki anamnezlerden retrospektif olarak incelenip kaydedildi.

Olgular; nöbet ile ilişkili özelliklerinden; nöbet başlangıç yaşı, nöbet başlangıç tipi, nöbet sıklığı, nöbet etiyolojisi, nöbet başlangıcından antiepileptik tedavi başlayana kadar geçen süre, antiepileptik tedaviye yanıt süresi, tedavide kullanılan ilk antiepileptik tipi, politerapi öyküsü, status ve febril konvülziyon öyküsüne göre alt gruplara ayrılarak, rekurrens olan ve olmayan grup arasında karşılaştırmalar yapıldı.

Nöbet başlangıç tipi; bilinmeyen ve sınıflandırılmayan tipte nöbete rastlanmadığı için jeneralize ve fokal olarak iki gruba ayrıldı, absans tipindeki nöbetler jeneralize nöbetlerin bir alt grubu şeklinde ayrı olarak belirtildi. Nöbet etiyolojisi, enfeksiyöz, genetik ve metabolik etiyolojiye sahip nöbete rastlanmadığı için; idiyopatik, yapısal ve immün olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Nörolojik muayene bulguları, mental durum, nöromotor gelişimin yaşa uygunluğu, çocuk psikiyatrisi tarafından tanı almış otizm ve/veya dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğunun eşlik edip etmeme durumu kayıtlardaki fizik muayene verilerinden yola çıkılarak kaydedildi. Mental duruma ait veriler, Stanford Binet ya da WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children, Çocuklar için zeka testi) skalalarına göre

belirlenmiş sonuçlar temel alınarak gruplandırıldı. Gestasyon haftası, yenidoğan yoğunbakım ünitesinde yatış öyküsü, doğumda hipoksi öyküsü, yenidoğan sarılığı öyküsü, ailede epilepsi öyküsü ve akraba evliliği olup olmama durumu gibi özgeçmiş ve soygeçmişe ait özellikler; gerek kayıtlı verilerden, gerekse hasta yakınlarından telefonla bilgi alınarak araştırıldı. 38. gestasyon haftası ve üstü term, 38. gestasyon haftası altı preterm olarak kabul edildi. Hastaların olası yapısal etiyoloji açısından nöbet başlangıcı sonrası çekilmiş olan kranial MRG, nöbet başlangıcı sırasında çekilmiş olan ilk EEG ve antiepileptik tedavi kesiminden hemen önce çekilmiş olan EEG verileri, varsa epilepsi ile ilişkili genetik sonuçları hastane sistemi kayıtlarından toplandı. Tedavi kesim süresi, AEİ kesimi sonrası takip süresi ve varsa rekürrens nöbet şekli ve zamanı da kaydedildi. Tüm bu verilerin rekürrens olan ve olmayan gruplar arasındaki farkları, rekürrens gelişimi ve rekürrens zamanı üzerine olan etkisi istatistiksel olarak hesaplanarak tablolar halinde verildi.

3.4.Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizlerde ortalama± standart sapma, ortanca ve minimum- maksimum veya 25.-75. persantil değerleri verildi. Sürekli değişkenlerin normaliteleri Kolmogorov-Smirnov testi, değişim katsayısı, histogram ve Q-Q grafiği ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin kıyaslanması için Ki-kare testi, ki-kare uygunluğu sağlanamadığı durumlarda Fisher'ın kesin testi kullanıldı. Ortalama remisyon zamanı, takip zamanlarındaki remisyonadaki hasta oranı ve rekürrens gelişen hasta oranı Kaplan Meier analizi ile değerlendirildi. Takip zamanı boyunca rekürrens gelişimi üzerine etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi için tek değişkenli cox regresyon analizi sonucunda p değeri <0,25 olan değişkenler çok değişkenli cox regresyon analizine katılarak değerlendirildi. Cox regresyon analizinde Enter metodu kullanıldı. Tüm p değerleri çift yönlü ve anlamlılık düzeyi <0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Tablolar

Çalışmada yer alan 292 hastanın nöbet başlangıç yaşı ortalama ve standart sapması $7,1 \pm 3,48$ yıl iken, en küçük nöbet başlangıç yaşı 1 ve en büyük nöbet başlangıç yaşının 14,5 yıl olduğu görüldü (Tablo 2). Hastaların 178'i (%61) erkek, 114'ü (%39) kızdı. 204'ünde (%69,9) jeneralize tipte nöbet görülürken, 88'i (%30,1) fokal tipte nöbete sahipti. Jeneralize nöbetler arasından 35'inin (jeneralize nöbetlerin %17,1'i) absans tarzında nöbet alt tipi olduğu görüldü. Hastaların 282'si (%96,6) etiyolojik neden bulunamadığı için bilinmeyen etiyoloji grubuna dahil edildi; 8'inde (%2,7) yapısal, 2'sinde (%0,7) ise immün etiyoloji mevcuttu. Diğer etiyolojik nöbet tiplerine sahip olan hasta ise mevcut değildi. Status öyküsü olan 15 (%5,1) hasta vardı. (Tablo 3)

Tablo-2: Hastaların Nöbet Başlangıç Yaşları

	ort.	s.s.	ortanca	min.	max.
Nöbet Başlangıç Yaşı (yıl)	7,1	3,48	7	1	14,5

ort.:ortalama, s.s.:standart sapma, min.:minimum, max.:maximum

Tablo-3: Hastaların Cinsiyetleri ve Nöbet ile ilişkili Özellikleri

Özellik	N	%
Cinsiyet		
Kız	114	39
Erkek	178	61
Nöbet Tipi		
Jeneralize	204	69,9
Fokal	88	30,1
Absans	35	12,2
Diğer	-	-
Nöbet Etiyolojisi		
Bilinmeyen	282	96,6
Yapısal	8	2,7
İmmün	2	0,7
Genetik	-	-
Metabolik	-	-
Enfeksiyöz	-	-
Status Öyküsü		
Yok	277	94,9
Var	15	5,1

n:sayı, %:yüzde

Hastaların 16'sının (%5,5) nöromotor gelişiminin yaşına göre geri olduğu görülürken, 8'inin (%2,7) nörolojik muayenesi anormal, 24'ünün (%8,2) mental durumunun anormal olduğu görüldü.

Nörolojik muayenesi anormal olan hastalar arasında; parapleji, dipleji ve dışa bakış paralizisi birer olguda saptanırken, 5 olguda ise hemipleji gözlemlendi.

Mental durumu anormal olan hastaların 2'sinde özgül öğrenme bozukluğu, 7'sinde sınırdaki zeka, 14'ünde hafif dereceli mental retardasyon, 1'inde ise ağır dereceli mental retardasyon mevcuttu. Otizm 7 (%2,4) hastada, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ise 16 (%5,5) hastada saptandı. 263 (%90,1) hastanın febril konvülsiyon öyküsü yok iken, 20 (%6,8) hastada bir, 9 (%3,1) hastada da birden fazla febril konvülsiyon öyküsü mevcuttu (Tablo 4).

Tablo-4: Hastaların Nörolojik Durum ve Ek Hastalık Özellikleri

	n	%
Nöromotor Gelişimin Yaşa Uygunluğu		
Normal	276	94,5
Anormal	16	5,5
Nörolojik Muayene		
Normal	284	97,3
Anormal	8	2,7
Mental Durum		
Normal	268	91,8
Anormal	24	8,2
Otizm Varlığı		
Yok	285	97,6
Var	7	2,4
DEHB		
Yok	276	94,5
Var	16	5,5
Febril Konvülsiyon Öyküsü		
Yok	263	90,1
1 kez	20	6,8
1'den fazla	9	3,1

n:sayı, %:yüzde

Hastaların çekilen ilk EEG sonuçlarına bakıldığında 86'sının (%29,5) normal, 64'ünün (%21,9) jeneralize, 131'inin (%44,9) fokal, 11'inin (%3,7) ise kombine EEG

paternine sahip olduğu görüldü. AEİ kesimi öncesi ise 284 (%97,3) hastada normal EEG bulgusu, 8'inde (%2,7) ise fokal özellikte EEG bulgusu saptandı. Ayrıca hastaların 26'sının (%8,9) anormal kranial MRG bulgularına sahip olduğu görüldü (Tablo 5). Anormal kranial MRG bulguları saptanan olguların 6'sında periventriküler lökomalazi, 7'sinde ensefalomalazik ve atrofik değişiklikler, 4'ünde hidrocefali, 2'sinde ise hipokampal skleroz olduğu görüldü. Bunların dışında nadir de olsa kortikal displazi, polimikrogri, porencefali, otoimmün ensefalit, kavernom, venöz dönüş anomalisi gibi bulgulara da rastlandı.

Tablo-5: Hastaların EEG ve Kranial MRG Bulgularına ait Özellikler

	n	%
İlk EEG Bulgusu		
Normal	86	29,5
Jeneralize	64	21,9
Fokal	131	44,9
Kombine	11	3,7
AEİ Kesimi Öncesi EEG Bulgusu		
Normal	284	97,3
Fokal	8	2,7
Kranial MRG Bulgusu		
Normal	266	91,1
Anormal	26	8,9

n:sayı, %:yüzde

Tablo-6: Hastaların Yenidoğan Dönemine ait Özellikleri

	n	%
Yenidoğan Dönemi Nöbet Öyküsü		
Yok	292	100
Var	0	0
Gestasyon Haftası		
Term	274	93,8
Preterm	18	6,2
Perinatal Hipoksi Öyküsü		
Yok	287	98,3
Var	5	1,7
Yenidoğan YBÜ Yatış Öyküsü		
Yok	252	86,3
Var	40	13,7
Yenidoğan Sarılığı Öyküsü		
Yok	279	95,5
Var	13	4,5

n:sayı, %:yüzde

Hastaların yenidoğan dönemine ait özelliklerine bakıldığında, hiçbir hastada yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olmadığı görüldü. 18 (%6,2) hasta preterm doğmuştu, 5 (%1,7) hastada ise hipoksi öyküsü mevcuttu. 40 (%13,7) hastanın yenidoğan döneminde yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış öyküsü varken, 13 (%4,5) hastanın ise yenidoğan sarılığı nedeni ile tedavi alması gerekmişti (Tablo 6).

Hastaların aile özelliklerine bakıldığında 109 (%37,3) hastanın ailesinde epilepsi öyküsü varken, 36 (%12,3) hastanın ebeveynleri arasında akraba evliliği olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo-7: Hastaların Soygeçmiş Özellikleri

	n	%
Ailede Epilepsi Öyküsü		
Yok	183	62,7
Var	109	37,3
Akraba Evliliği		
Yok	256	87,7
Var	36	12,3

n:sayı, %:yüzde

Hastaların 93'ü (%31,8) AEİ tedavisi başlamadan önce sadece 1 nöbet geçirmişken, 162'si (%55,5) 2-5 nöbet, 37'si (%12,7) ise 5'ten fazla sayıda nöbet geçirmişti. Antiepileptik tedavi sonrası 197 (%67,5) hastada hiç nöbet gelişmemişken, 38 (%13) hastada 1 nöbet, 45 (%15,4) hastada 2-5 nöbet ve 12 (%4,1) hastada 5'ten fazla nöbet görülmüştü. 177 (%60,6) hastanın ilk nöbet ile antiepileptik tedavi başlangıcı arasında geçen süre 2 aydan kısa iken; bu süre 92 (31,5) hastada 2-12 ay arası, 23 (%7,9) hastada ise 12 aydan uzundu. Hastaların 153'ünde (%52,4) ilk antiepileptik ilaç olarak valproik asit, 90'ında (%30,8) levitirasetam, 23'ünde karbamazepin, 21'inde okskarbazepin, 4'ünde fenobarbital, 1'inde ise klonazepam kullanılmıştı. 22 hastada (%7,5) remisyon ancak politerapi ile sağlanabilmişti. 166 (%56,8) hastada tedavi süresi 2-3 yıl iken, 124 (%42,5) hastada 3 yıldan fazla sürmüştü. Tedavi sonrası 191 (%65,4) hastada hiç nöbet olmadığı görülmüşken, 56 (%19,2) hastada tedavi sonrası 6. aydan sonra da nöbetlerin devam ettiği görüldü. Antiepileptik ilaç azaltma süresi 82 (%28,1) hastada 0-3 ay iken, 200 (%68,5) hastada 3-6 ay, 10 (%3,4) hastada da 6 aydan uzun sürmüştü (Tablo 8).

Tablo-8: Hastalarda Kullanılan AEİ Tedavisi ile İlişkili Özelliklerin Dağılımı

	N	%
AEİ Tedavisi Öncesi Nöbet Sıklığı		
Sadece 1	93	31,8
2-5	162	55,5
5'ten fazla	37	12,7
AEİ Tedavisi Sonrası Nöbet Sıklığı		
0	197	67,5
1	38	13
2-5	45	15,4
5'ten fazla	12	4,1
İlk Nöbet-AEİ tedavi başlangıcı arası süre		
0-2 ay	177	60,6
2-12 ay	92	31,5
12 ay üstü	23	7,9
İlk AEİ Tipi		
Valproik asit	153	52,4
Levratirasetam	90	30,8
Karbamazepin	23	7,9
Okskarbazepin	21	7,2
Fenobarbital	4	1,4
Klonazepam	1	0,3
Politerapi		
Yok	270	92,5
Var	22	7,5
AEİ Tedavi Süresi		
3 yıldan az	168	57,5
3 yıldan fazla	124	42,5
AEİ Tedavi Başlangıcı-Son Nöbet Arası Süre		
Tedavi sonrası hiç nöbet yok	191	65,4
0-6 ay	45	15,4
6 aydan uzun	56	19,2
AEİ Azaltma Süresi		
0-3 ay	82	28,1
3-6 ay	200	68,5
6 ay üstü	10	3,4

n:sayı, %:yüzde

En az 2 yıl boyunca takip edilmiş olan hastaların %19,1'inde (56 hasta) rekürrens görüldüğü gözlenmiştir. Rekürrens görülen hastaların %71,4'ünde jenaralize tipte nöbet ile rekürrens gelişirken, %28,4'ünde fokal tipte nöbet ile rekürrens gözlenmiştir (Tablo 9). Rekürrens gelişen hastaların %44,6'sında (25 hasta) nöbet rekürrensi ilk 6 ay içinde gelişmişken, %55,4'ünde 6. Aydan sonra olmuştur.

Rekurrens gelişen hastalarda ortalama rekurrens zamanının ve standart sapmasının $11,29 \pm 11,33$ ay olduğu, nöbet rekurrensinin tedavi kesiminden sonra en erken 1. günde (0.ay), en geç ise 48. Ayda geliştiği gözlenmiştir (Tablo 10).

Tablo-9: Hastaların Rekurrens Durumu ve Rekurrens Nöbet Tipi

	N	%
Rekurrens		
Yok	236	80,9
Var	56	19,1
Rekurrens Nöbet Tipi		
Jeneralize	40	71,4
Fokal	16	28,6
Rekurrens Zamanı		
0-6 ay	25	44,6
6. aydan sonra	31	55,4

n:sayı, %:yüzde

Tablo-10: Rekurrens Gelişen Hastalarda Rekurrens Zamanının Özellikleri

	ort.	s.s.	Ortanca	min.	max.
Rekurrens Zamanı (ay)	11,29	11,33	8	0,03*	48

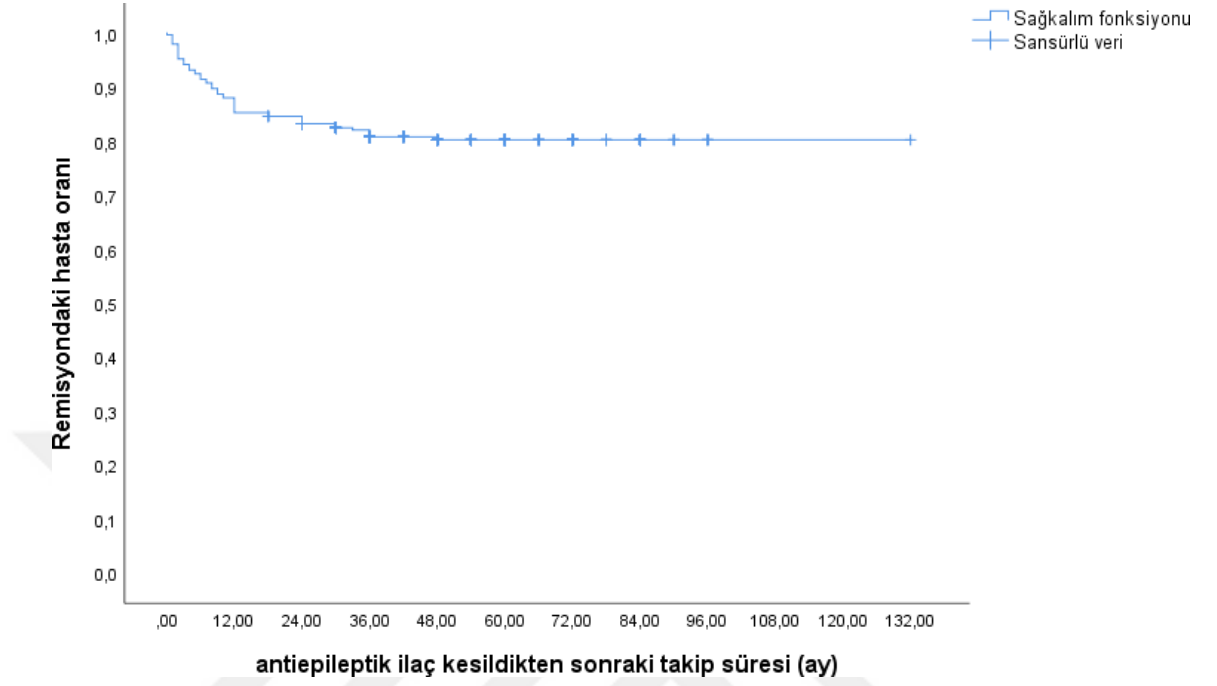
ort.:ortalama, s.s.:standart sapma, min.:minimum, max.:maximum, *1. günde nöbet gelişti

Hastalar arasında 1 yıllık takip sonrası remisyonunda kalma oranı %85, rekurrens gelişme oranı ise %16 bulunmuştur. 4 yıllık takip sonrasında ise remisyonunda kalma oranının %80'e gerilediği, rekurrens gelişme oranının da %22'ye çıktığı görülmüştür (Tablo 11) (Şekil 3) (Şekil 4). Kaplan Meier analizi sonucu hastaların ortalama remisyonunda kalma süresinin AEİ tedavisi kesimi sonrası $108,28 \pm 2,85$ ay olduğu görüldü.

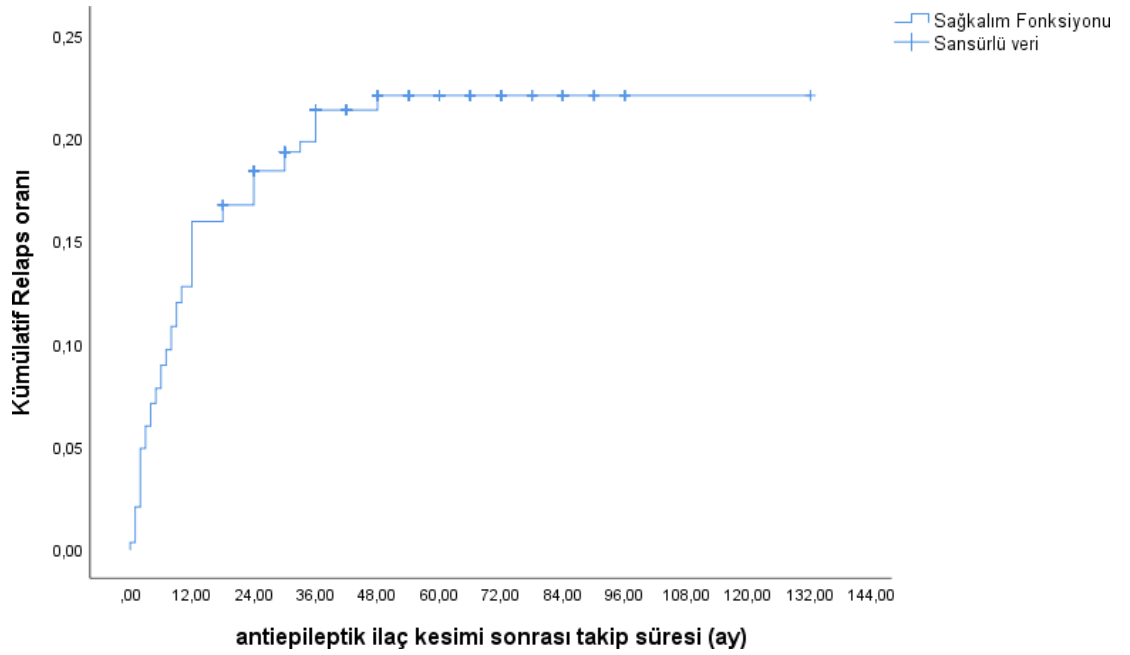
Tablo-11: Takip Süresi Boyunca Remisyonunda Kalan ve Rekurrens Gelişen Kümülatif Hasta Oranı*

	Remisyonunda Kalan Hasta Oranı	Rekurrens Gelişen Hasta Oranı
1 yıllık	%85	%16
2 yıllık	%83	%18
3 yıllık	%81	%21
4 yıllık	%80	%22

*Kaplan Meier Sağkalım analizine ait sonuçlar verilmiştir.



Şekil-3:Kaplan Meier Analizine göre Takip Süresi Boyunca Remisyonadaki Hasta Oranı



Şekil-4: Kaplan Meier Analizine göre Takip Süresi Boyunca Rekurrens Gelişen Hasta Oranı

4.2.Rekurrens Durumuna göre İlişkili Faktörlerin Karşılaştırılması

AEİ tedavisi kesildikten sonra rekurrens gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında; rekurrens gelişenlerde erkeklerin oranı %69,6 iken, rekurrens gelişmeyenlerde bu oran %58,9'du ve gruplar arası anlamlı bir fark mevcut değildi ($p=0,138$). Rekurrens gelişen grupta 6 yaş üzeri nöbet başlangıç yaşına sahip olanların oranı (%71,4), rekurrens gelişmeyen gruptan (%54,2) anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,019$). Rekurrens gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında nöbet tipi, nöbet etiyojisi ve status öyküsü açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,905$, $p=0,103$ ve $p=1,000$) (Tablo 12).

Tablo-12: Rekurrens Durumuna göre Cinsiyet, Yaş ve Nöbet ilişkili Özelliklerin Karşılaştırılması

	Rekurrens		p
	Yok n (%)	Var n (%)	
Cinsiyet			
Kız	97 (41,1)	17 (30,4)	0,138*
Erkek	139 (58,9)	39 (69,6)	
Nöbet Başlangıç Yaşı			
≤6 yaş	108 (45,8)	16 (28,6)	0,019*
>6 yaş	128 (54,2)	40 (71,4)	
Nöbet Tipi			
Jeneralize	164 (69,5)	40 (71,4)	0,776*
Fokal	72 (30,5)	16 (28,6)	
Nöbet Etiyojisi			
Bilinmeyen	230 (97,5)	52 (92,9)	0,103**
Yapısal veya İmmün	6 (2,5)	4 (7,1)	
Status Öyküsü			
Yok	224 (94,9)	53 (94,6)	1,000**
Var	12 (5,1)	3 (5,4)	

n:sayı, %:yüzde, *ki-kare testi, **Fisher'in kesin testi

Takip sırasında nöbet rekurrensi gelişen hastaların nöbet başlangıç yaşlarına ait ortanca değer 8,25 yıl iken, rekurrens gelişmeyen grupta 7 yıldır. Rekurrens gelişen grubun başlangıç nöbet yaşı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,009$). (Tablo 13).

Tablo-13: Rekurrens Gruplarına ait Nöbet Başlangıç Yaşlarının Karşılaştırılması

	Rekurrens		p*
	Yok	Var	
Nöbet Başlangıç Yaşı (yıl)			0,009
ortanca (25.p-75. p)	7 (4-9)	8,25 (5,13-11,75)	
25.p-75.p:25. ve 75. Persantil, *Mann-Whitney U Test			

Hastaların rekurrens gelişim durumuna göre yenidoğan dönemine ait özellikler karşılaştırıldığında rekurrens grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi (sırasıyla p=0,355, 1, 0,061, 1) (Tablo 14).

Tablo-14: Rekurrens Durumuna göre Yenidoğan Dönemine ait Özelliklerin Karşılaştırılması

	Rekurrens		P
	Yok n (%)	Var n (%)	
Yenidoğan Dönemi Nöbet Öyküsü			
Yok	236 (100)	56 (100)	
Var	0	0	
Gestasyon Haftası			
Term	223 (94,5)	51 (91,1)	0,355**
Preterm	13 (5,5)	5 (8,9)	
Perinatal Hipoksi Öyküsü			
Yok	232 (98,3)	55 (98,2)	1**
Var	4 (1,7)	1 (1,8)	
Yenidoğan YBÜ Yatış Öyküsü			
Yok	208 (88,1)	44 (78,6)	0,061*
Var	28 (11,9)	12 (21,4)	
Yenidoğan Sarılık Öyküsü			
Yok	225 (95,3)	54 (96,4)	1**
Var	11 (4,7)	2 (3,6)	

n:sayı, %:yüzde, *ki-kare testi, **Fisher'ın kesin testi

Nöromotor gelişimi yaşına göre normal olanların oranı rekurrens gelişen grupta (%94,6) ve rekurrens görülmeyen grupta (%94,5) benzerdi (p=1,000). Hastalarda nörolojik muayenesi anormal olanların oranı rekurrens görülen grupta (%5,4) rekurrens görülmeyen gruba göre (%2,1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı değildi (p=0,183). Her iki grup arasında mental durum, otizm varlığı ve DEHB varlığı açısından anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla p=1,000, p=0,623 ve

p=0,202). Rekurrens gelişen grupta 1 kez febril konvülziyon geçirenlerin oranı (%7,1) ve birden fazla febril konvülziyon geçirenlerin oranının (%3,6), rekurrens gelişmeyen gruba göre (sırasıyla %6,8 ve %3) anlamlı olarak farklı olmadığı görüldü (p=0,860). (Tablo 15)

Tablo-15: Rekurrens Durumuna göre Nörolojik Durum ve Komorbid Hastalıkların Karşılaştırılması

	Rekurrens		p*
	Yok n (%)	Var n (%)	
Nöromotor Gelişimin Yaşa Uygunluğu			
Normal	223 (94,5)	53 (94,6)	1,000
Anormal	13 (5,5)	3 (5,4)	
Nörolojik Muayene			
Normal	231 (97,9)	53 (94,6)	0,183
Anormal	5 (2,1)	3 (5,4)	
Mental Durum			
Normal	216 (91,5)	52 (92,9)	1,000
Anormal	20 (8,5)	4 (7,1)	
OSB varlığı			
Yok	231 (97,9)	54 (96,4)	0,623
Var	5 (2,1)	2 (3,6)	
DEHB			
Yok	225 (95,3)	51 (91,1)	0,202
Var	11 (4,7)	5 (8,9)	
Febril Konvülziyon Öyküsü			
Yok	213 (90,3)	50 (89,3)	0,860
1 kez	16 (6,8)	4 (7,1)	
1'den fazla	7 (3)	2 (3,6)	

n:sayı, %:yüzde, *Fisher'ın kesin testi

Rekurrens gelişen hastalar arasında aile bireyleri arasında epilepsi öyküsü bulunması oranı (%44,6) , rekurrens görülmeyen gruptan (%35,6) daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,208). Ebeveynleri arasında akraba evliliği olanların oranı ise rekurrens gelişmeyen grupta (%13,6) rekurrens gelişenlere göre (%4,7) daha yüksekti ancak bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,189). (Tablo 16)

Tablo-16: Rekurrens Durumuna göre Soygeçmişe ait Özelliklerin Karşılaştırılması

	Rekurrens		p*
	Yok n (%)	Var n (%)	
Ailede Epilepsi Öyküsü			
Yok	152 (64,4)	31 (55,4)	0,208
Var	84 (35,6)	25 (44,6)	
Akraba Evliliği			
Yok	204 (86,4)	52 (92,9)	0,189
Var	32 (13,6)	4 (7,1)	

n:sayı, %:yüzde, *ki-kare testi,

Rekurrens gelişen grupta tanıya yönelik olarak çekilen ilk EEG bulgusu jeneralize tipte olanların oranı (%32,1), rekurrens gelişmeyenlere göre (%19,5) daha yüksekti. Ancak rekurrens gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında ilk EEG paterni açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p=0,149). AEİ kesimi öncesi EEG paterni yönünden de rekurrens grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildi (p=0,361). Rekurrens gelişen hastalarda anormal kranial MRG bulgusu olanların oranı (%14,3), rekurrens gelişmeyenlere kıyasla (%7,6) daha yüksekti ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi (0,122). (Tablo 17)

Tablo-17: Rekurrens Durumuna göre EEG ve Kranial MRG Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Rekurrens		P
	Yok n(%)	Var n(%)	
İlk EEG Bulgusu			
Normal	69 (29,2)	17 (30,4)	0,149*
Jeneralize	46 (19,5)	18 (32,1)	
Fokal	111 (47)	20 (35,7)	
kombine	10 (4,2)	1 (1,8)	
AEİ Kesimi öncesi EEG Bulgusu			
Normal	228 (96,6)	56 (100)	0,361**
Fokal	8 (3,4)	0	
Kranial MRG Bulgusu			
Normal	218 (92,3)	48 (85,7)	0,122**
Anormal	18 (7,6)	8 (14,3)	

n:sayı, %:yüzde, *ki-kare testi, **Fisher'in kesin testi

Antiepileptik tedavi öncesi rekurrens gelişen grupta 2-5 nöbet görülenlerin oranı %64,3, 5'ten fazla nöbet görülenlerin oranı %12,5 iken; rekurrens görülmeyen grupta

2-5 nöbet görülenlerin oranı %53,4 ve 5'ten fazla nöbet görülenlerin oranı %12,7'ydi (p=0,274). Antiepileptik tedavi sonrası hiç nöbet görülmeyenlerin oranı rekürrens gelişmeyen grupta %67,8 iken rekürrens gelişen grupta %66,1'di. Tedavi sonrası nöbet sayısı açısından da rekürrens grupları arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,626).

Tablo-18: Rekürrens Durumuna Göre AEİ Tedavisi ile İlişkili Özelliklerin Değerlendirilmesi

	Rekürrens		P
	Yok n (%)	Var n (%)	
AEİ Başlamadan Önceki Nöbet Sıklığı			
Sadece 1 nöbet	80 (33,9)	13 (23,2)	0,274*
2-5 nöbet	126 (53,4)	36 (64,3)	
5'ten fazla nöbet	30 (12,7)	7 (12,5)	
AEİ Sonrası Nöbet Sayısı			
0	160 (67,8)	37 (66,1)	0,626*
1	31 (13,1)	7 (12,5)	
2-5 nöbet	34 (14,4)	11 (19,6)	
5'ten fazla nöbet	11 (4,7)	1 (1,8)	
İlk Nöbet - AEİ Tedavisi Başlangıcı Arası Süre			
0-2 ay	144 (61)	33 (58,9)	0,68*
2-12 ay	75 (31,8)	17 (30,4)	
12 ay üstü	17 (7,2)	6 (10,7)	
İlk AEİ Tipi			
Valproik asit	123 (52,1)	30 (53,6)	0,752**
Levatisasetam	75 (31,8)	15 (26,8)	
Karbamazepin	17 (7,2)	6 (10,7)	
Diğerleri	21 (8,9)	5 (8,9)	
Politerapi			
Yok	219 (92,8)	51 (91,1)	0,585**
Var	17 (7,2)	5 (8,9)	
AEİ Tedavi Süresi			
3 yıldan az	133 (56,4)	35 (62,5)	0,454**
3 yıldan fazla	103 (43,6)	21 (37,5)	
AEİ Tedavisi - Son Nöbet Arası Süre (Tedaviye Yanıt Süresi)			
Tedavi sonrası hiç nöbet görülmemesi	154 (65,3)	37 (66,1)	0,957*
0-6 ay	36 (15,3)	9 (16,1)	
6 aydan fazla	46 (19,5)	10 (17,9)	
AEİ Azaltma Süresi			
0-3 ay	64 (27,1)	18 (32,1)	0,148*
3-6 ay	166 (70,3)	34 (60,7)	
6 ay üstü	6 (2,5)	4 (7,1)	

n:sayı, %:yüzde, *ki-kare testi, **Fisher'ın kesin testi

İlk nöbet ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre rekurrens gelişen ve gelişmeyen gruplarda benzerdi ($p=0,68$). Rekurrens gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında ilk kullanılan antiepileptik tedavi çeşidi, politerapi oranı ve tedavi süresi açısından da anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla $p= 0,752$, $p=0,585$ ve $p=0,454$). Benzer şekilde rekurrens grupları arasında tedaviye yanıt süresi ve antiepileptik ilaç azaltma süresi açısından da anlamlı farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,957$ ve $p=0,148$). (Tablo 18).

4.3.Takip Süresi İçinde Rekurrens Gelişim Riskine Etkisi Olabilecek

Faktörlerin Değerlendirilmesi

Hastaların ilaç kesildikten sonra takip edildikleri süre boyunca rekurrens gelişim riskine etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Öncelikle tek değişkenli analiz yapıldı. Bunun sonucunda p değeri 0,25'ten küçük olan değişkenler birlikte çok değişkenli modele katıldı. Çok değişkenli analiz sonucuna göre nöbet başlangıç yaşı 6 yıl üzeri olanlarda rekurrens gelişim riskinin, nöbet başlangıç yaşı ≤ 6 yaş olanlara göre 2 kat (%95 GA: 1,09-3,066) daha fazla olduğu görüldü ($p=0,026$). Modele katılan diğer faktörlerin ise rekurrens gelişim riskini arttırmadığı görüldü (Tablo 19).

Tablo-19: Rekurrens Gelişimi Üzerine Etkili Olabilecek Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	%95 G.A.	p	HR	%95 G.A.	p
Nöbet Başlangıç Yaşı						
≤6 yaş	Ref.		0,023	Ref.		0,026
>6 yaş	1,96	1,1-3,51		2	1,09-3,66	
Cinsiyet						
Kız	Ref.		0,151	Ref.		0,236
Erkek	1,52	0,90-2,69		1,43	0,79-2,57	
Nöbet Etiyolojisi						
Bilinmeyen	Ref.		0,093	Ref.		0,417
Yapısal/İmmün	2,4	0,87-6,62		1,76	0,45-6,87	
Nörolojik Muayene						
Normal	Ref.		0,194	Ref.		0,338
Anormal	2,17	0,68-6,92		1,89	0,51-6,98	
DEHB Varlığı						
Yok	Ref.		0,207	Ref.		0,171
Var	1,81	0,72-4,53		1,94	0,75-5,04	
Yenidoğan YBÜ Yatışı						
Yok	Ref.		0,092	Ref.		
Var	1,73	0,91-3,28		1,54	0,80-2,99	0,201
Ailede Epilepsi						
Yok	Ref.		0,236	Ref.		0,085
Var	1,38	0,81-2,33		1,62	0,94-2,79	
İlk EEG Bulgusu						
Normal	Ref.		0,17	Ref.		0,226
Jeneralize	1,5	0,78-2,92		1,42	0,72-2,83	
Fokal	0,77	0,40-1,46		0,71	0,36-1,39	
Kombine	0,45	0,6-3,39		0,63	0,08-4,85	
Kranial MRG Bulgusu						
Normal	Ref.		0,14	Ref.		0,45
Anormal	1,76	0,83-3,72		1,49	0,53-4,22	
Akraba Evliliği						
Yok	Ref.		0,21	Ref.		0,157
Var	0,52	0,19-1,44		0,47	0,17-1,34	
AEİ Azaltma Süresi						
0-3 ay	Ref.		0,197	Ref.		0,357
3-6 ay	0,74	0,42-1,31		0,81	0,45-1,44	
6 ay üstü	1,77	0,60-5,22		1,7	0,56-5,19	

HR: Hazard Ratio, **%95 G.A.:** %95 Güven aralığı, **Ref.:** referans kategori.

Cox regresyon analizine ait sonuçlar verilmiştir. Çok değişkenli modele ait omnibüs test sonucu:0,023.

4.4.Rekurrens Gelişen Hastaların Rekurrens Gelişim Zamanına Göre Karşılaştırılması

Rekurrens gelişen hastalarda ilaç kesiminden sonraki ilk 6 ayda rekurrens görülenler ile 6. aydan sonra rekurrens görülenler arasında cinsiyet, nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, nöbet etiyojisi ve status öyküsü varlığı açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 20-21).

Tablo-20: Rekurrens Zamanına göre Cinsiyet, Yaş Grubu ve Nöbet Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Rekurrens Zamanı		p
	≤6 ay n (%)	>6 ay n (%)	
Cinsiyet			
Kız	6 (24)	11 (35,5)	0,353*
Erkek	19 (76)	20 (64,5)	
Nöbet Başlangıç Yaşı			
≤6 yaş	7 (28)	9 (29)	0,932*
>6 yaş	18 (72)	22 (71)	
Nöbet Tipi			
Jeneralize	19 (76)	21 (67,7)	0,496*
Fokal	6 (24)	10 (32,3)	
Nöbet Etiyojisi			
Bilinmeyen	24 (96)	28 (90,3)	0,620**
Yapısal veya İmmün	1 (4)	3 (9,7)	
Status Öyküsü			
Yok	24 (96)	29 (93,5)	1,000**
Var	1 (4)	2 (6,5)	

n:sayı, %:yüzde *Ki-kare testi, **Fisher'in kesin testi

Tablo-21: Rekurrens Zamanına Göre Nöbet Başlangıç Yaşlarının Karşılaştırılması

	Rekurrens Zamanı		p
	≤6 ay	>6 ay	
Nöbet Başlangıç Yaşı			0,798*
ortanca (25.p-75. p)	8 (5,25-11,5)	8,5 (4,5-12)	

25.p-75.p:25. ve 75. Persantil, *Mann-Whitney U Test

Rekurrens gelişen hastaların nöromotor gelişiminin yaşa uygunluğu, nörolojik muayenesi, mental durumu, otizm veya DEHB varlığı ile febril konvülsiyon öyküsü gruplar arasında karşılaştırıldığında rekurrens zamanı ≤ 6 ay ve 6 ay üstü olan gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (Tablo 22).

Tablo-22: Rekurrens Zamanına Göre Nörolojik Durumun ve Ek Hastalıkların Varlığının Karşılaştırılması

	Rekurrens zamanı		p*
	≤ 6 ay n (%)	>6 ay n (%)	
Nöromotor Gelişimin Yaşa Uygunluğu			
Normal	22 (88)	31 (100)	0,083
Anormal	3 (12)	0 (0)	
Nörolojik Muayene			
Normal	24 (96)	29 (93,5)	1,000
Anormal	1 (4)	2 (6,5)	
Mental Durum			
Normal	23 (92)	29 (93,5)	1,000
Anormal	2 (8)	2 (6,5)	
Otizm Varlığı			
Yok	24 (96)	30 (96,8)	1,000
Var	1 (4)	1 (3,2)	
DEHB			
Yok	23 (92)	28 (90,3)	1,000
Var	2 (8)	3 (9,7)	
Febril Konvülsiyon Öyküsü			
Yok	23 (92)	27 (87,1)	0,809
Sadece 1 kez	1 (4)	3 (9,7)	
1'den fazla	1 (4)	1 (3,2)	

n:sayı, %:yüzde, *Fisher'ın kesin testi

AEİ ilaç kesiminden sonraki ilk 6 ayda rekurrens nöbet görülen hastalar ile 6. aydan sonra rekurrens gelişen hastalar arasında yenidoğan döneminde nöbet varlığı, gestasyon haftası, hipoksi öyküsü, yenidoğan dönemi YBÜ yatış öyküsü ve yenidoğan sarılığı açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (Tablo 23).

Tablo-23: Rekurrens Zamanına Göre Yenidoğan Dönemi Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Rekurrens zamanı		p
	≤6 ay n (%)	>6 ay n (%)	
Yenidoğan Dönemi Nöbet Öyküsü			
Yok	25 (100)	31 (100)	
Var	-	-	
Gestasyon Haftası			
Term	22 (88)	29 (93,5)	0,647**
Preterm	3 (12)	2 (6,5)	
Perinatal Hipoksi Öyküsü			
Yok	25 (100)	30 (96,8)	1,000**
Var	0	1 (3,2)	
Yenidoğan YBÜ Yatış Öyküsü			
Yok	21 (84)	23 (74,2)	0,374*
Var	4 (16)	8 (25,8)	
Yenidoğan Sarılığı Öyküsü			
Yok	25 (100)	29 (93,5)	0,497**
Var	0	2 (6,5)	

n:sayı, %:yüzde *Ki-kare testi, **Fisher'in kesin testi

Rekurrens zamanına göre yine bu iki grup karşılaştırıldığında, hasta grupları arasında ailede epilepsi görülme oranı ve akraba evliliği görülme oranı açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 24).

Tablo-24: Rekurrens Zamanına Göre Hastaların Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Rekurrens Zamanı		p
	≤6 ay n (%)	>6 ay n (%)	
Ailede Epilepsi Öyküsü			
Yok	15 (60)	16 (51,6)	0,53*
Var	10 (40)	15 (48,4)	
Akraba Evliliği			
Yok	23 (92)	29 (93,5)	1,000**
Var	2 (8)	2 (6,5)	

n:sayı, %:yüzde *Ki-kare testi, **Fisher'in kesin testi

Rekurrens zamanı 6 ay ve daha kısa olan hastalar ile ilaç kesiminden 6 ay sonrasında rekurrens gelişen hastalar arasında ilk EEG paterni, kesim sonrası EEG paterni ve kranial MRG sonucu açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 25).

Tablo-25: Rekurrens Gelişim Zamanına göre EEG ve Kranial MRG Bulgularının Karşılaştırılması

	Rekurrens Zamanı		p
	≤6 ay	>6 ay	
	n (%)	n (%)	
İlk EEG Bulgusu			
Normal	5 (20)	12 (38,7)	0,350*
Jeneralize	9 (36)	9 (29)	
Fokal	10 (40)	10 (32,3)	
Kombine	1 (4)	0	
AEİ Kesimi Öncesi EEG Bulgusu			
Normal	25 (100)	31 (100)	
Anormal	-	-	
Kranial MRG Bulgusu			
Normal	23 (92)	25 (80,6)	0,277*
Anormal	2 (8)	6 (19,4)	

n:sayı, %:yüzde *Ki-kare testi, **Fisher'ın kesin testi

Rekurrens gelişen hastalar; rekurrens gelişim zamanına göre karşılaştırıldığında, her iki grup arasında tedavi öncesi nöbet sıklığı, tedavi sonrası nöbet sıklığı, ilk nöbet ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre, ilk antiepileptik tedavi çeşidi, politerapi varlığı, toplam AEİ tedavi süresi ve tedaviye yanıt süresi açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 26).

Tablo-26: Rekurrens Durumuna Göre AEİ Tedavisi ile İlişkili Özelliklerin Değerlendirilmesi

	Rekurrens Zamanı		p
	≤6 ay n (%)	>6 ay n (%)	
AEİ Başlamadan Önceki Nöbet Sıklığı			
Sadece 1 nöbet	8 (32)	5 (16,1)	0,234**
2-5 nöbet	13 (52)	23 (74,2)	
5'ten fazla nöbet	4 (16)	3 (9,7)	
AEİ Tedavisi Sonrası Nöbet Sıklığı			
0	15 (60)	22 (71)	0,653**
1	3 (12)	4 (12,9)	
2-5 nöbet	6 (24)	5 (16,1)	
5'ten fazla nöbet	1 (4)	0	
İlk Nöbet ile AEİ Tedavi Başlangıcı Arası Süre			
0-2 ay	16 (64)	17 (54,8)	0,232**
2-12 ay	5 (20)	12 (38,7)	
12 ay üstü	4 (16)	2 (6,5)	
İlk AEİ Tipi			
Valproik asit	13 (52)	17 (54,8)	0,879**
Levitatirasetam	28 (7)	8 (25,8)	
Karbamazepin	2 (8)	4 (12,9)	
Diğerleri	3 (12)	2 (6,5)	
Politerapi			
Yok	23 (92)	28 (90,3)	1,000**
Var	2 (8)	3 (9,7)	
AEİ Tedavi Süresi			
3 yıldan az	14 (56)	21 (67,7)	0,367*
3 yıldan fazla	11 (44)	10 (32,3)	
AEİ Tedavisi-Son Nöbet Arası Süre (Tedaviye Yanıt Süresi)			
Tedavi sonrası hiç nöbet görülmemesi	15 (60)	22 (71)	0,572**
0-6 ay	4 (16)	5 (16,1)	
6 aydan fazla	6 (24)	4 (12,9)	
AEİ Azaltma Süresi			
0-3 ay	11 (44)	7 (22,6)	0,098*
3-6 ay	14 (56)	20 (64,5)	
6 ay üstü	0	4	

n:sayı, %:yüzde *Ki-kare testi, **Fisher'ın kesin testi

6 ay ve daha kısa süre içinde rekurrens gelişen hastalarda, rekurrens nöbet tipi fokal tipte olanların oranı 6. Aydan sonra rekurrens gelişenlere göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,089). (Tablo 27).

Tablo-27: Rekurrens Zamanına Göre Rekurrens Nöbet Tipinin Kıyaslanması

	Rekurrens Zamanı		p
	≤6 ay n (%)	>6 ay n (%)	
Rekurrens Nöbet Tipi			
Jeneralize	15 (60)	25 (80,6)	0,089*
Fokal	10 (40)	6 (19,4)	

n:sayı, %:yüzde *Ki-kare testi

5.TARTIŞMA

Bugüne kadar antiepileptik ilaç tedavisi kesimi sonrası rekurrens nöbet gelişme riskini belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Birçok risk faktörü bu konuda şüpheli görülmüş, ancak bu faktörlerin hangisinin rekurrens riskini artırdığı ya da rekurrens riski üzerine ne derece etkili olduğuna dair ortak bir fikir birliğine varılamamıştır.

Literatürdeki ilgili çalışmalar tarandığında, bu çalışmaların çoğunun bizim çalışmamızla benzer ya da çok daha az sayıda hasta dahil edilerek yapıldığı görüldü. Yine çalışmaların çoğu retrospektif olarak taranmış verilerden yola çıkılarak yapılmıştı, ancak bu kadar çok sayıda faktörün aynı anda tarandığı çalışma sayısının görece az olduğu gözlemlendi (128-131). Bu nedenle 292 hastanın dahil edilerek rekurrens riski üzerinde etkili olabilecek 31 farklı faktörün tarandığı bu çalışmanın literatüre farklı bir katkı sağlayabileceği düşünüldü.

Rekurrens oranı; bizim çalışmamızda AEİ tedavisi kesimi sonrası 292 hastanın 56'sında (%19,1) rekurrens olduğu gözlemlendi. Daha önce rapor edilen rekurrens oranlarının çalışmalar arasında oldukça değişkenlik gösterdiği (%15-41) görüldü. (129). Bizim çalışmamıza benzer 10 farklı çalışmanın verilerinin toplandığı Lamberink ve arkadaşları tarafından oluşturulan bir meta-analiz raporunda ise AEİ kesimi sonrası ortalama 5.3 yıl takip edilen 1769 hastanın 812'sinde (%46) rekurrens gelişmiş olduğu saptanmıştır (131). Rekurrens oranlarındaki bu değişkenliğin her araştırmanın hasta seçim kriterlerinin birbirinden farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Bizim bulduğumuz rekurrens oranının göreceli düşük olmasının nedeninin ise, çalışmaya nöbet başlangıcı 1 yaş altında olanların dahil edilmemesi ve tedavi kesimi öncesindeki EEG bulgularının çoğu hastada normal bulunması olabileceği kanısındayız.

Yaş; nöbet başlangıç yaşının rekurrens üzerine olan etkisi daha önce başka birçok çalışmada değerlendirilmiş, ancak birbirine karşıt olabilecek çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında (85,86,132-136) erken başlangıç yaşı iyi prognostik faktör iken, bazılarında (137) kötü prognoz göstergesi, bazılarında ise rekurrens riski üzerine etkisiz olarak bulunmuştur (128-130,138,139). Pavlovic ve

arkadaşlarının idiyopatik jeneralize epilepsi tanısı almış 59 çocuk hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada nöbet başlangıç yaşının 10 yaş üzerinde olmasının tek değişkenli analize göre rekurrens riski üzerinde etkili olduğu söylenirken (132), Altunbaşak ve arkadaşlarının 97 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada ise 2 yaş üzeri nöbet başlangıç yaşı risk faktörü olarak bulunmuştur (133). Ancak Pavlovic ve arkadaşları sadece genellikle kötü prognoz gösteren JME'lerin de içinde bulunduğu idiyopatik jeneralize epilepsiler grubu üzerinde çalışmıştır ve JME sıklıkla adolesan yaş grubunda görülmektedir, dolayısıyla 10 yaş üzerinde rekurrens riskinin artmış olması şeklinde bir sonuç bulunması bu nedene bağlı olabilir. Altunbaşak ve arkadaşları ise bu sonuca varmalarını benign rölandik epilepsileri çalışmaya dahil etmelerine bağlamışlardır, ancak progresif nörolojik hastalığı ve metabolik bozukluğu olan hastaların dışlanması da buna sebep olmuş olabilir. Mastropaolo ve arkadaşlarının yaptığı 191 epileptik çocuk hastanın alındığı çalışmada ise benign rölandik epilepsiler çalışmaya dahil edilmemesine rağmen nöbet başlangıç yaşının 4 yaş üstünde olmasının, bizim çalışmamıza benzer şekilde rekurrens riskini 2 kat artırdığı saptanmıştır (134). Yine Dooley ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise JME tanılı hastalar dışlanmış olmasına rağmen nöbet başlangıç yaşının 10 yaş üzerinde olmasının rekurrens riskini artırdığı görülmüştür (86).

Emerson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tek değişkenli istatistiksel analize göre nöbet başlangıç yaşının 2 yaşın altında olmasının rekurrens riskini arttırdığı söylenmiş; ancak çok değişkenli Cox analizinde aynı sonuca ulaşamamıştır (137). Verotti ve arkadaşları, 168 epileptik çocuğu dahil ettikleri çalışmalarında, yaş faktörünün rekurrens riski üzerine etki etmediğini savunmuşlardır, ancak rölandik epilepsileri, progresif nörolojik ve metabolik hastalığı olan olguları dışlamışlardır (139).

Bizim çalışmamızın sonucunda; nöbet başlangıç yaşı 6 yaş üzerinde olanların oranı rekurrens gelişen grupta (%71,4), rekurrens gelişmeyen gruptan (%54,2) anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0,019$). Çok değişkenli analiz sonucunda ise; nöbet başlangıç yaşının 6 yaş üzeri olmasının rekurrens gelişim riskini, 6 yaş ve altındakilere oranla 2 kat (%95 GA: 1,09-3,066) artırdığı görüldü ($p=0,026$). Nöbet başlangıç yaşı 1 yaş altı olanları araştırma dışı bırakmamız bu sonucu elde etmiş olmamızda kısmen etkili olsa da; JME, Doose sendromu gibi kötü prognozlu olabilen epilepsi grupları ile birlikte iyi prognoza sahip benign rölandik epilepsi tanısı olanlar ve serebral palsy gibi

nörolojik defisiti bulunanlar da dahil olmak üzere genel popülasyona daha benzer, heterojen bir grup üzerinde çalışma yapmış olmamız bulduğumuz sonucu değerli kılmaktadır.

Lamberink ve arkadaşlarının oluşturduğu metaanaliz raporunda ise nöbet başlangıç yaşı ve rekurrens riski arasında U şeklinde bir ilişki olduğu ancak bunun için mantıklı bir açıklama bulunamadığı belirtilmiştir. Bu ilişki ‘Doğumda artmış olan rekurrens riski, 3-4 yaşlarında azalır, 10 yaşından sonra tekrar artmaya başlar, 25 yaşında plato çizer, başlangıç yaşı ileri yaşlarda ise rekurrens riski giderek artar’ şeklinde ifade edilmiştir (131). Bizim çalışmamızın da nöbet başlangıç yaşı 1-14.5 yaş arasında olan hastalardan oluşması nedeni ile sonucun bu rapor ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Cinsiyet; çalışmamızda olduğu gibi diğer birçok çalışmada da cinsiyet rekurrens riski açısından anlamlı bir faktör olarak bulunmamıştır (129,130,139). Ancak Ölmez ve arkadaşlarının 200 epileptik pediatrik olguyu dahil ettikleri araştırmada hem tek değişkenli, hem de çok değişkenli analiz sonucunda kız cinsiyetin rekurrens riskini belirgin şekilde artıran bir faktör olduğu saptanmıştır (138). Pavlovic ve arkadaşları ile Altunbaşak ve arkadaşları da çalışmalarında aynı sonucu bulmuş, ancak bu sonuç çok değişkenli analizde anlamlı çıkmamıştır (132,133). Ancak bu çalışmalarda da kız cinsiyetin rekurrens riskini neden artırdığına dair mantıklı bir açıklama bulunamamıştır.

Nöbet tipi; bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok diğer çalışmada da, olgu gruplarındaki rekurrens riski ve nöbet tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (128,130,138,140). Ancak bazı çalışmalarda multipl tipte nöbet geçiren hastalardaki rekurrens oranı daha yüksek saptanmıştır (139,141). Bazılarında ise parsiyel tipte nöbet geçirmenin rekurrens riskini anlamlı ölçüde artıran bir faktör olduğu savunulmuştur (83,131). Özellikle Lamberink ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında fokal tipte nöbet geçirenlerin rekurrens riskinin önemli ölçüde arttığı bulunmuş, bu nedenle 10 yıllık takip süresince en az 1 yıllık nöbetsiz sağ kalım oranını belirleyen nomogramlarda geçirilen nöbet tipi prediktif bir kriter olarak kullanılmıştır (131). Dooley ve arkadaşları ise çalışmalarının sonucunda parsiyel tipteki nöbetlerin prognozunun daha iyi olduğunu bulmuşlardır, ancak bunu benign rölandik epilepsi olgularının sayılarının fazla olmasına bağlamışlardır (86). Pavlovic ve arkadaşlarının ise sadece idiyopatik jeneralize epilepsi olguları ile yaptıkları çalışmada, çocukluk çağı

absans epilepsisinin rekurrens riski en düşük (%6,2), JME hastalarının ise rekurrens riskinin %100 ile en yüksek olduğu savunulmuştur ve bu sonuç Karalok ve arkadaşlarının çalışması ile benzer özelliktedir (129,132). Bu şekilde farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeninin ise yıllar içinde nöbet sınıflandırmasının sürekli değişmesi ve her çalışmada farklı gruplama yöntemleri kullanılması olduğu düşünülmektedir.

Nöbet etiyolojisi; etiyoloji konusundaki terminoloji ILAE 2017 raporu ile birlikte değişiklik göstermiştir, semptomatik, idiyopatik ve kriptojenik şeklindeki gruplama artık kullanılmamaktadır. Bu nedenle daha önce yapılmış olan çalışmalar ile son 5 yıl içinde yapılmış olan çalışmaların karşılaştırılması zor olmaktadır. Eski çalışmalar arasından birçoğunda akut olmayan semptomatik etiyoloji rekurrens için bir risk faktörü olarak bulunmuşken (87,128,130,140), bazılarında ise etiyolojinin rekurrens üzerine bir etkisi olmadığı söylenmektedir (86,133,138). Lamberink ve arkadaşlarının çalışmasında ise semptomatik etiyoloji tek değişkenli analizde bir risk faktörü olarak bulunmuş ancak çok değişkenli analizde anlamlı bir sonuç elde edilemediği için rekurrens riskini belirleyen nomogramlarda kullanılmamıştır (131).

Yeni etiyolojik sınıflandırmaya göre yapılmış çalışmalardan bahsedecek olursak; Beghi ve arkadaşlarının 13 farklı İtalyan merkezin katıldığı, 1 ay-72 yaş aralığındaki hastaların dahil edildiği çalışmasında yapısal etiyolojinin rekurrens nöbet riskini artırdığı saptanmıştır (142). Karalok ve arkadaşlarının çalışmasında ise yapısal-metabolik ve bilinmeyen tipteki etiyolojilerin her birinin genetik etiyolojiye göre rekurrens riskini daha fazla artırdığı söylenmektedir (129). Sınıflandırma ve terimler farklı olsa da bu sonuçlar akut olmayan semptomatik etiyolojinin rekurrens için bir risk faktörü olduğunu öngören çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise etiyolojinin rekurrens üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Ancak bunun olgularımızın çoğunun bilinmeyen etiyoloji grubuna dahil olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

EEG bulgusu; tanı sırasında çekilen ilk EEG, AEİ tedavisi süresince, tedavi kesimi öncesi ya da sonrası çekilen EEG bulgularının rekurrens riski üzerinde anlamlı bir etkisi olabileceği düşünülüp birçok çalışmada rekurrens görülen ve görülmeyen gruplar arasında bu faktörler karşılaştırılmış, ancak birbiriyle çatışabilecek çok farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bazı çalışmalarda tanı sırasındaki, bazılarında ise herhangi bir zamanda çekilen EEG'deki anormal bulgunun rekurrens riskini artırdığı görülmüştür

(79,87,130,132,134). Bazı çalışmalarda ise tanı anındaki EEG bulgusunun rekürrens üzerinde bir etkisi olmadığı saptanmıştır (89,133,139,141). Strozzi ve arkadaşlarının oluşturduğu Cochrane sistematik veri derlemesinde bu ilişki; ‘Herhangi bir zaman aralığındaki anormal EEG bulgusu; özellikle EEG’de paroksizmal aktivite görülmesi rekürrens riskini artırır, fakat bu epilepsi tipi ile de bağlantılı olabilir, yani buradaki ana prognostik faktör EEG bulgusu değil, geçirilen nöbet tipidir.’ şeklinde ifade edilmiştir. Ayrıca ilginç bir şekilde; EEG bulguları normal olan çocukların AEİ kesimi öncesi nöbetsiz geçirilen süreden daha fazla etkilendikleri, dolayısıyla bu çocuklarda erken ilaç kesiminin, anormal EEG’si olan çocuklara oranla daha riskli olduğu belirtilmiştir (83).

Yine birçok çalışmada AEİ kesimi öncesi EEG bulgularında anormallik olmasının rekürrens riskini artırabileceği saptanmıştır (86,128,131,137,140,143,144). Bazılarında ise ilaç kesimi sonrası EEG anormalliğinin rekürrens riskini artırdığı savunulmaktadır (138,139). Ancak rölandik epilepsisi olan hastalarda EEG anormalliğinin ömür boyu devam edebileceğini belirten çalışmalar da vardır (128). Verotti ve arkadaşları ise tanı anındaki EEG ya da tedavi kesimi öncesi EEG bulgularının rekürrens riski üzerinde prediktif bir değeri olmadığını, özellikle AEİ kesimi öncesi çekilen EEG’de olası anormalliklerin ilaç tedavisi altında maskelenebileceğini belirtmişlerdir. Ancak AEİ kesimi sonrası çekilen EEG bulgularının rekürrens riskini öngörme oranının yüksek olduğunu saptamışlardır (139).

Bizim çalışmamızda ise ilk EEG’de anormal bulgu saptanmasının, bu bulgunun jeneralize, fokal ya da sekonder jeneralize olmasının rekürrens üzerine bir etkisi olmadığı görülmüştür. Kesim öncesi çekilen EEG bulgularının ise sadece %2,7’si anormal ve bunların hepsinin fokal olduğu tespit edildiği için, rekürrens üzerine olan etkisi tam olarak değerlendirilememektedir. AEİ kesimi sonrası çekilen EEG bulgularına ise her hastada ulaşamadığı için, bu veriler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kranial görüntüleme bulgusu; Beghi ve arkadaşlarının araştırması gibi birkaç çalışmada, anormal nörogörüntüleme bulgularının rekürrens riskini artıran bir faktör olduğu saptanmıştır, bu sonucun yapısal etiyolojinin de bir risk faktörü olarak bulunmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (130,142). Cardoso ve arkadaşlarının çalışmasında ise hipokampal atrofi ve sklerozun rekürrens riskini belirgin bir ölçüde

artırabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise anormal kranial MRG bulgusunun rekürrens riski üzerinde prediktif bir değerinin olmadığı tespit edildi, bu durumun çalışmaya dahil ettiğimiz birçok hastanın kranial MRG bulgularının normal olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Başka birçok çalışmada da bizimki ile benzer sonuç elde edilmiştir (138,146).

Nörolojik defisit; bazı çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da nörolojik defisit rekürrens üzerine etkisi bulunamamıştır (130,131,138,141). Ancak nörolojik defisit rekürrens üzerine etki ettiğini gösteren çalışmalar da vardır (128,135). Delgado ve arkadaşlarının serebral palsi ve epilepsili hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada ise rekürrens riski %41.5 saptanmıştır. Spastik hemiparetiklerde rekürrens riskinin spastik diplejilere oranla daha yüksek olduğu görülmüştür.

Mental anomali; birçok çalışmada mental retardasyon rekürrens riski için anlamlı bulunmuştur (83,130,137,144,147). Ancak bizim çalışmamız gibi birkaç çalışmada da mental anomalinin rekürrens riskini artıran bir faktör olmadığı saptanmıştır (129,138). Bu sonuç özgül öğrenme bozukluğu ve sınırda zeka saptanan hastaları da mental anomali olanların içine dahil etmemizden kaynaklanabilir.

Otizm spektrum bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; benzer çalışmaların birçoğunda OSB ve DEHB'nun rekürrens riski ile ilişkisinin değerlendirilmediği görüldü. Kılınç ve arkadaşları epilepsiye eşlik eden serebral palsi, OSB gibi komorbiditelerin varlığında rekürrens riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir, ancak bu komorbid durumları tek tek ele almamışlardır (148). Çeleğin ve arkadaşları ise eşlik eden psikiyatrik bozukluk varlığının rekürrens riski üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını söylemiştir (128). Bizim çalışmamızda da OSB veya DEHB 'nun rekürrens riski ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı görüldü. Otizmin ilk nöbetten sonra rekürrens riskini artırdığına dair birçok çalışma vardır (149,150), ancak AEİ kesimi sonrası rekürrens riski ile ilişkisini değerlendirebilecek yeterli sayıda çalışmaya rastlanmadı. Yine Kanazawa ve arkadaşlarının yeni tanı konulmuş DEHB olan hastaları dahil ettikleri çalışmada, özellikle OSB'nun eşlik etmediği hastaların EEG'sinde epileptiform deşarjların görülme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır (151). Bu da OSB ve DEHB'nun rekürrens üzerine olan etkisinin ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın bu

konuya yönelik daha fazla araştırma yapılmasına öncülük sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Nöromotor gelişim geriliği; birkaç çalışmada nöromotor gelişim geriliğinin rekurrens riskini artırdığı görülmüştür (131,141,148). Ancak gelişim geriliği grubuna sadece mental retardasyonu olanları da dahil etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise nöromotor gelişim geriliği saptanan olguların rekurrens riskinde belirgin bir artış görülmemiştir.

Febril konvülziyon ve status epileptikus öyküsü; bazı çalışmalarda geçmişteki febril konvülziyon öyküsünün rekurrens için bir risk faktörü olduğu söylenmektedir (130,131,139,141). Bazılarında ise rekurrens riski açısından anlamlı bulunmamıştır (85,133,138,147). Status epileptikus öyküsü ise Strozzi ve arkadaşlarının Cochrane veri analizinde ve Lee ve arkadaşlarının çalışmasında rekurrens riskini artıran bir faktör olarak değerlendirilmiştir (83,140). Bizim çalışmamızda ise her ikisinin de rekurrens riski üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. Ayrıca febril konvülziyon sayısının da rekurrens riski üzerinde etkili olmadığı görüldü.

Perinatal öykü; çalışmamızda yenidoğan döneminde konvülziyon, sarılık, yenidoğan yoğunbakım yatış öyküsü, perinatal hipoksi öyküsü, gestasyon haftası gibi parametreler ayrı ayrı ele alındı, ancak rekurrens riski üzerine anlamlı etkileri saptanamadı. Birçok çalışmada bu parametreler perinatal öykü adı altında değerlendirilmiş, ancak rekurrens riski üzerine etkili olmadığı görülmüştür (130,132,138). Kılınç ve arkadaşlarının çalışmasında ise preterm doğum, perinatal asfiksi, yenidoğan döneminde yoğunbakım yatışı ve/veya mekanik ventilasyon öyküsü gibi faktörlerin rekurrens riski üzerine etkisi ayrı olarak değerlendirilmiş, ancak hiçbirisi anlamlı bulunmamıştır (148). Ramos- Lizana ve arkadaşlarının çalışmasında, yenidoğan döneminde konvülziyon öyküsünün rekurrens riskini belirgin şekilde artırdığı söylenirken (141), başka bir çalışmada ise ikisi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (134).

Soygeçmiş özellikleri; Lamberink ve arkadaşlarının meta-analiz çalışması sonucu en az 1 yıllık nöbetsiz sağ kalım şansını belirleyen nomogramlarda ailede epilepsi öyküsü bir parametre olarak kullanılmıştır (131). Ancak bizim çalışmamız gibi birçok diğer çalışmada da ailede epilepsi öyküsünün rekurrens riski üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (128-130,138,139,141). Akraba evliliğinin risk faktörü olarak irdelendiği

herhangi bir çalışmaya ise rastlanmadı. Çalışmamızda akraba evliliği-rekurrens riski arasında da anlamlı bir ilişki görülmedi.

İlk antiepileptik tipi; birçok çalışmada AEİ çeşidinin rekurrens riski üzerine etkisi araştırılmamıştır. İlgili değerlendirmeyi yapan birkaç çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi AEİ çeşidinin rekurrens riski üzerine etkisi saptanamamıştır (147,148). Kılınç ve arkadaşlarının çalışmasında bunun antiepileptik ilacın klinisyenin kontrolünde olup, hastanın kliniğine en uygun ve etkili antiepileptik ilacın seçilmesinden kaynaklanabileceği söylenmektedir (148).

Politerapi; Wang ve arkadaşlarının çalışmasında politerapi alan grup ile monoterapi alan toplam 188 hasta karşılaştırılmış, politerapi alan grubun AEİ kesimi sonrası rekurrens riskinin monoterapi alanlara göre 2 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (152). Bunun dışında başka birçok çalışmada tedavi kesimi öncesi birden fazla AEİ kullanımının rekurrens riski üzerine belirgin etkisi olduğu görülmüştür (128,130,131,139). Bazı çalışmalarda ise politerapinin rekurrens riski üzerine bir etkisi görülmemiştir (132,138,147). Çalışmamızda da rekurrens riski ile politerapi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Nöbet sıklığı; Lamberink ve arkadaşlarının (131) çalışmasında remisyon öncesi geçirilen toplam nöbet sayısı, bazılarında ise hem AEİ tedavisi başlamadan önce, hem de tedavi sonrası nöbet sayısı artmış rekurrens riski ile ilişkili bulunmuştur (142). Bazı çalışmalarda ise, bizim çalışmamızla benzer şekilde, tedavi öncesi ya da sonrası nöbet sayısının rekurrens riski üzerinde bir etkisi olmadığı saptanmıştır (128,130,138).

Tedavi süresi; Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rekurrens görülen grupta tedavi süresinin uzunluğu istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur (140). Ancak bu durumun rekurrens görülen olguların tedaviye yanıt sürelerinin dolayısıyla tedavi sürelerinin de daha uzun olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda AEİ tedavi süresinin 2 yılın altında olması rekurrens riski açısından anlamlı bulunmuştur (128). Bazı çalışmalarda ise antiepileptik tedavi süresinin rekurrens riskinde artış ile ilişkisi saptanamamıştır (130,132,). Ancak bu sonucun, bu çalışmaların olabilecek en kısa tedavi süresi için eşik değeri daha fazla kabul etmesinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Bizim çalışmamızda da bütün olgular en az 2 yıl tedavi almış olduğu ve

tedavi süresi eşik değeri 3 yıl kabul edildiği için, rekürrens riski ile ilişkisi bulunamadığı düşünüldü.

AEİ başlamadan önce geçen süre; çalışmamızda nöbet başlangıcı ve AEİ tedavisi başlangıcı arasındaki sürenin diğer birkaç çalışma ile benzer şekilde rekürrens üzerine etkisi anlamsız bulundu (130,140). Wang ve arkadaşlarının araştırmasında ise ilk nöbet-AEİ tedavisi başlangıcı arasındaki süre daha uzun olan olguların rekürrens riskinin daha yüksek olduğu, bunun da semptomların süresi arttıkça nöronal kaybın ortaya çıkması ve hipokampüse giden yosunlu liflerin uyarılması dolayısıyla epileptik nöbetleri tetikleyen eksitatuvar devrelerin oluşması olduğu söylenmektedir (152). Bizim çalışmamızda anlamsız bulunmasının sebebinin tedaviye başlama sürelerinin daha kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

AEİ tedavisine yanıt süresi; bazı çalışmalarda ilaç kesimi öncesi nöbetsiz geçen sürenin kısa olmasının rekürrens riskini artırdığı söylenmekte iken (129,131,134), bizim çalışmamız gibi birkaçında da rekürrens riski üzerine etkisi bulunamamıştır (130,147). Ancak bu sonuç tedaviye yanıt süresi için kabul edilen eşik değerin her çalışmada birbirinden farklı olmasından da kaynaklanabilir.

AEİ kesim süresi; Altunbaşak ve arkadaşları 5 aydan daha kısa sürede tedavi kesiminin, Mastropaolo ve arkadaşları ise ani ilaç kesiminin rekürrens riskini artırdığını savunmaktadır (133,134). Ancak farklı çalışmalarda 6 haftadan 9 aya kadar çok farklı ilaç kesim süreleri karşılaştırılmış olmasına rağmen yine de rekürrens riski açısından anlamlı bulunmamıştır (128,140,147). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde farklı AEİ kesim süreleri karşılaştırılmış, ancak aralarında rekürrens riski açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Rekürrens zamanı; çalışmamızda rekürrens gelişen hastaların %44,6'sında (25 hasta) rekürrens ilk 6 ay içinde gelişmişken, %55,4'ünde 6. Aydan sonra gelişmiştir. Bu sonuç birçok çalışma ile benzer şekildedir (128,129,132). Ancak literatürde rekürrens zamanına göre hastaların rekürrens riski ile ilişkili faktörlerinin ve rekürrens nöbet tiplerinin karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmadı. Bu açıdan bizim çalışmamızın değerli olabileceği düşünüldü. Bizim araştırmamız sonucunda ise rekürrens zamanına göre hastaların rekürrens riski ile ilişkili olabilecek özellikleri ve rekürrens nöbet tipleri arasında anlamlı bir fark saptanmadığı görüldü.

6. SONUÇ

Çalışmaya alınan AEİ tedavisi kesilmiş olan 292 hastanın 56'sında (%19,1) rekurrens geliştiği gözlemlendi. Bu hastaların rekurrens riski ile ilişkili olabilecek özellikleri tarandığında, sadece nöbet başlangıç yaşının 6 yaş üstünde olmasının hastalarda rekurrens riskini 6a yaş ve altındakilere oranla 2 kat artırdığı görüldü. Bu nedenle AEİ tedavi kesim aşamasında nöbet başlangıç yaşının dikkate alınması gereken bir faktör olduğu düşünülmektedir. Hastaların özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri, AEİ tedavisi başlanması ve kesimi ile ilgili özellikler, nöbetle ilişkili özellikleri, EEG ve kranial görüntüleme bulguları gibi sorgulanan diğer risk faktörlerinin rekurrens ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı saptandı. Epilepsi hastalarında tedavi kesimi ile ilişkili hala ortak bir algoritma oluşturulamamıştır. Bunun oluşturulabilmesi için tedavi kesimi sonrası rekurrens riskini öngörebilecek, daha fazla sayıda olgunun dahil edildiği ve daha fazla risk faktörünün tarandığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca OSB, DEHB, özgül öğrenme bozukluğu gibi epilepsi rekurrensi açısından risk oluşturabilecek ancak çok az sayıda çalışmada taranmış olan özelliklerin araştırmalara dahil edilmesi, rekurrens zamanına göre hasta gruplarını karşılaştıran çalışmaların yapılması da literatüre ek bir katkı sağlayabilecektir. Bunlar açısından bizim çalışmamız farklı bir örnek teşkil etmektedir. Bu ve benzeri çalışmaların sayısı arttırılabilirse gelecekte her hasta için özel tedavi kesim algoritması oluşturulabileceği, bu şekilde hem uzun süreli AEİ yan etkileri, hem de ilaç kesimi sonrası rekurrens riskinin azaltılabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Swaiman KF, Ashwal S, Ferreiro DM. (2006) Neurophysiology of epilepsy. Pediatric Neurology, Principles and Practice, 4th ed. Mosby Elsevier.
2. Gloss D, Pargeon K, Pack A, Varma J, French JA, Tolchin B. Antiseizure Medication Withdrawal in Seizure-Free Patients: Practice Advisory Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee, AAN Guideline Subcommittee, Neurology. 2021;97(23):1072
3. Greenwood RS, Tennison MB. When to start and stop anticonvulsant therapy in children., Arch Neurol. 1999;56(9):1073.
4. SillanpääM, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. Epilepsy Behav. 2006;8(4):713.
5. Güney C, Topçu M. Epilepsinin tarihçesi. Editörler: Kumandaş S, Canpolat M. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. P.1-3.
6. Reynolds EH. Milestones in epilepsy. Epilepsia 2009, 50(3):338-342.
7. Eadie MJ: The evolution of J. Hughlings Jackson's thought on epilepsy. Clin Exp Neurol 1990, 27:29-41.
8. Haas LF, Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003, 74(1):9.
9. Altındağ E. (2015) Epilepside İlk Nöbet. Editörler: Dervent A, Ayta S, Çokar Ö, Uludüz D. Çocuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı. Türk Nöroloji Derneği. s:21-26.
10. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy, Epilepsia. 55(4):475.
11. Okudan ZV, Özkara Ç. (2018) Reflex epilepsy: triggers and management strategies. Neuropsychiatr Dis Treat. 14:327. Epub 2018 Jan 18.
12. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. (2010) Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure, Epilepsia.
13. Delil Ş. (2015) Status Epileptikus. Editörler: Dervent A, Ayta S, Çokar Ö, Uludüz D. Çocuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı. Türk Nöroloji Derneği. s:54-57.

14. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia*. 58(4):512. Epub 2017 Mar 8.
15. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. (2017) Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types, *Epilepsia*. 58(4):531. Epub 2017 Mar 8.
16. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. (2017) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia*. 58(4):522. Epub 2017 Mar 8.
17. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. (2005-2009) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, *Epilepsia*. 2010;51(4):676.
18. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489.
19. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389.
20. Varoğlu AO, Aygöl R, Ulvi H. (2007) Ekstratemporal Epilepsilerde Lateralizasyon ve Semiyoloji, *The Eurasian Journal of Medicine*.
21. Gökyiğit A. Z. (2015) Jeneralize Nöbetlerle Şekillenen Epilepsiler ve Sendromlar. Editörler: Dervent A, Ayta S, Çokar Ö, Uludüz D. Çocuk ve Ergenle Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı. Türk Nöroloji Derneği. s:39-47.
22. Wirrell, EC, Nabbout, R, Scheffer, IE, Alsaadi, T, Bogacz, A, French, JA, et al. (2022) Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63: 1333– 1348
23. Whiting S, Duchowny M. (1999) Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues, *J Child Neurol*. 1999;14(12):759.
24. Çoban A, Tüzün E. (2015) Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde görülen merkezi sinir sisteminin otoimmün hastalıkları, Editörler: Dervent A, Ayta S, Çokar Ö, Uludüz D.

Çocuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı. Türk Nöroloji Derneği. s:207-213.

25. Florance-Ryan N, Dalmau J. (2010) Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents, *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(6):739.
26. Cai-yun L, Jie Z, Xiang-Yu Z, Chi M, Xu W. (2017) Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis, *Mediators Inflamm*; 2017: 6361479.
27. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. (2016) Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016;131:211–234.
28. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, et al. (2017) Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study, *Pediatrics.* 2017;139(5) Epub 2017 Apr 5.
29. Russ SA, Larson K, Halfon N. (2012) A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics.* 2012 Feb;129(2):256-64. Epub 2012 Jan 23.
30. Çalık M, Güzelçiçek A, Ethemoğlu Ö. (2020) Epilepsinin epidemiyolojisi. Editörler: Kumandaş S, Canpolat M. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.4-7
31. Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. (1995) Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study, *Epilepsia.* 1995;36(9):866.
32. Cui W, Kobau R, Zack MM, Helmers S, Yeargin-Allsopp M. (2010-2014) Seizures in Children and Adolescents Aged 6-17 Years - United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(43):1209-14
33. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. (1999) Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia.* 1999;40(4):445.
34. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. (1999) Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia.* 1999;40(4):439.
35. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1940-1980) Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota, *Epilepsia.* 1991;32(4):429.
36. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2000 Dec;100(4):201-13. PMID: 11233674.

37. Ure JA, Perassolo M. (2000) Update on the pathophysiology of the epilepsies. *J Neurol Sci.* 2000;177:1-1700;100(4):201-13
38. Özkara Ç, Ataklı D. *Epilepsi.* İstanbul: 5UsYayın. 2002:63-107.
39. Lau CG, Takeuchi K, Rodenas-Ruano A, Takayasu Y, Murphy J, Bennett Mv, et al. Regulation of NMDA receptor Ca²⁺ signalling and synaptic plasticity. *Biochem Soc Trans.* 2009;37:1369-74
40. Tian G-F, Azmi H, Takano T, Xu Q, Peng W, Lin J, et al. An astrocytic basis of epilepsy. *Nature medicine.* 2005;11(9):973-81.
41. MINCEP Epilepsy Reports. Published by the Minnesota Comprehensive Epilepsy Program, Minneapolis, Minnesota. 2000; Vol IX, Number 1
42. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric, *Epilepsia.* 2009;50(9):2147. Epub 2009 Apr 6
43. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, et al. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.* 2007;69(18):1772
44. Dayan PS, Lillis K, Bennett J, Conners G, Bailey P, Callahan J, et al. Prevalence of and Risk Factors for Intracranial Abnormalities in Unprovoked Seizures, *Pediatrics.* 2015 Aug;136(2):e351-60. Epub 2015 Jul 20.
45. Akdağ G, Algın Dİ, Erdiñç OO. *Epilepsi / Epilepsy.* Osmangazi J Medican. 2016; 38(0):35-41.
46. Aykurt A. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı Çocuklarda Epilepsi Varlığında Eferent İşitme Sisteminin Değerlendirilmesi. Published online 2017
47. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics, *Epilepsia.* 2015 Aug;56(8):1185-97. Epub 2015 Jun 30.
48. Sansevere AJ, Avalone J, Strauss LD, Patel AA, Pinto A, Ramachandran M, et al. Diagnostic and Therapeutic Management of a First Unprovoked Seizure in Children and

Adolescents With a Focus on the Revised Diagnostic Criteria for Epilepsy, *J Child Neurol.* 2017;32(8):774. Epub 2017 May 14.

49. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Practice Committee of the Child Neurology Society, *Neurology.* 2003;60(2):166
50. Shinnar S, Berg AT, MoshéSL, Petix M, Maytal J, Kang H, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics.* 1990;85(6):1076.
51. Shinnar S, O'Dell C, Berg AT. Mortality following a first unprovoked seizure in children: a prospective study., *Neurology.* 2005;64(5):880.
52. Garcia Pierce J, Aronoff S, Del Vecchio M. Systematic Review and Meta-analysis of Seizure Recurrence After a First Unprovoked Seizure in 815 Neurologically and Developmentally Normal Children. *J Child Neurol.* 2017;32(13):1035. Epub 2017 Sep 7.
53. Pellino G, Faggioli R, Madrassi L, Falsaperla R, Suppiej A. Operational diagnosis of epilepsy in children at undetermined risk: A meta-analysis, *Epilepsy Behav.* 2022;127:108498. Epub 2021 Dec 23.
54. Arthur TM, deGrauw TJ, Johnson CS, Perkins SM, Kalnin A, Austin JK, et al. Seizure recurrence risk following a first seizure in neurologically normal children. *Epilepsia.* 2008; 49(11):1950.
55. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group), *Neurology.* 1997;49(4):991.
56. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. Medical Research Council MESS Study Group, *Lancet.* 2005; 365(9476):2007.
57. Hauser WA, Rich SS, Lee JR. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med.* 1998;338(7):429

58. Bora İ, Taşkapılıoğlu Ö. Epilepsi Tedavisinde Yeni Yönelimler New Horizons in Epilepsy Treatment. *Epilepsi*. 2003;9(2):91-102.
59. Mikati MA, Tchapyjnikov D. Seizures in Childhood. Editors: Kliegman RM, Geme JS. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed: Elsevier; 2020. p. 3086-121.
60. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, *Epilepsia*. 2006;47(7):1094.
61. Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs*. 2013;27(4):273
62. Shellhaas RA, Berg AT, Grinspan ZM, Wusthoff CJ, Millichap JJ, Loddenkemper T, et al. Initial Treatment for Nonsyndromic Early-Life Epilepsy: An Unexpected Consensus, *Pediatr Neurol*. 2017;75:73. Epub 2017 Jun 27
63. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006;129(Pt 5):1281. Epub 2006 Mar 2
64. Benbadis SR, Tatum WO. Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. 4th ed, *Neurology*. 2003;61(12):1793.
65. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology*. 2000;55(8):1106
66. Perucca E, Meador K. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2005;112:30-5.
67. Conway JM, Leppik IE, Birnbaum AK. Antiseizure Drug Therapy in Children. Editor: Swaiman K. Swaiman's Pediatric Neurology. 6 th ed: Elsevier; 2017. p. 1401-26.
68. Tolaymat A, Nayak A, Geyer JD, Geyer SK, Carney PR. Diagnosis and management of childhood epilepsy. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2015;45(1):3-17.
69. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug safety*. 2012;35(7):519-33.
70. Dang LT, Silverstein FS. Drug Treatment of Seizures and Epilepsy in Newborns and Children, *Pediatric clinics of North America*. 2017;64(6):1291-308.
71. Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. *Paediatric drugs*. 2015;17(2):141-50.

72. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S42-52.
73. Babcock JR. Incidence of gingival hyperplasia associated with Dilantin therapy in a hospital population. *The Journal of the American Dental Association*. 1965;71(6):1447-50.
74. Little T, Girgis S, Masotti R. Diphenylhydantoin- induced gingival hyperplasia: its response to changes in drug dosage. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1975;17(4):421-4.
75. Clark J, Covanis A, Gupta A, Jeavons P. Unwanted effects of sodium valproate in children and adolescents. *The Place of Sodium Valproate in the Treatment of Epilepsy* Academic Press, London. 1980.
76. Pennell PB. Pregnancy, epilepsy, and women's issues. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19(3 Epilepsy):697-714.
77. Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, Hamed S, Langfitt J, Samson S, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia*. 2015 May;56(5):674-81. Epub 2015 Mar 16.
78. Emre M, ed. *Nöroloji Temel Kitabı*. 1st ed. Güneş Tıp Kitapevi; 2013. Accessed February 3, 2021.
79. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review, *Neurology*. 1987;37(3):379.
80. Gül G, Çokar Ö. (2015) Epilepsi tanısı almış hastada tedaviye yaklaşım. Editörler: Naz S, Gürses C. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*, Türk Nöroloji Derneği 2015, s:27-33.
81. Sheinberg R, Heyman E, Dagan Z, Youngster I, Kohn E, Gandelman-Martón R, et al. Correlation between efficacy of levetiracetam and serum levels among children with refractory epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2015 Jun;52(6):624-8. Epub 2015 Jan 29
82. Ayuga Loro F, Gisbert Tijeras E, Brigo F, Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs, *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1:CD005003. Epub 2022 Jan 10.
83. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015

84. Shinnar S, Berg AT, MoshéSL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, ET AL. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study, *Ann Neurol*. 1994; 35(5):534.
85. Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donselaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology*. 1998;50(3):724
86. Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology*. 1996;46(4):969
87. Geerts AT, Niermeijer JM, Peters AC, Arts WF, Brouwer OF, Stroink H. Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy, *Neurology*. 2005;64(12):2136.
88. Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browne R. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy, *Pediatrics*. 1996;97(2):192.
89. Camfield P, Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy, *Neurology*. 2005;64(6):973.
90. Taylor J, Jacoby A, Baker GA, Marson AG. Self-reported and parent-reported quality of life of children and adolescents with new-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(8):1489. Epub 2011 May 13.
91. Wagner JL, Wilson DA, Smith G, Malek A, Selassie AW. Neurodevelopmental and mental health comorbidities in children and adolescents with epilepsy and migraine: a response to identified research gaps. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan; 57(1):45-52. Epub 2014 Aug 2.
92. Zhao Q, Rathouz PJ, Jones JE, Jackson DC, Hsu DA, Stafstrom CE, et al. Longitudinal trajectories of behavior problems and social competence in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan;57(1):37-44. Epub 2014 Jul 10.
93. Adriana Lo-Castro, Paolo Curatolo, Epilepsy associated with autism and attention deficit hyperactivity disorder: Is there a genetic link?, *Brain and Development*, Volume 36, Issue 3, 2014, Pages 185-193, ISSN 0387-7604.
94. American Psychiatric Association. Autism spectrum disorder. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*, American Psychiatric Association, Washington, DC 2022. p.56.

95. Roberto Tuchman, Isabelle Rapin, Epilepsy in autism, *The Lancet Neurology*, Volume 1, Issue 6, 2002, Pages 352-358, ISSN 1474-4422,
96. K ro lu E. DSM-5 Tanı  l  tleri Ba vuru El Kitabı: Amerikan Psikiyatri Birli i; 2013.
97. Connor DF, Steeber J, McBurnett K. A review of attention-deficit/hyperactivity disorder complicated by symptoms of oppositional defiant disorder or conduct disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2010;31(5):427-40.
98. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
99. G l  , Temel AB.  lk ğretim sınıf  ğretmenlerinin  ocuklarda dikkat eksikli i ve hiperaktivite bozuklu unu tanıma yeterlilikleri. *Dokuz Eyl l  niversitesi Hem irelik Fak ltesi Elektronik Dergisi*. 2013;6(4):207-13.
100. Jones JE, Watson R, Sheth R, Caplan R, Koehn M, Seidenberg M, et al. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2007;49(7):493-7.
101. Kanemoto K, Tsuji T, Kawasaki J. Reexamination of interictal psychoses based on DSM IV psychosis classification and international epilepsy classification. *Epilepsia* 2001; 42(1):98–103.
102. Noeker M, Haverkamp F. Neuropsychological deficiencies as a mediator between CNS dysfunction and inattentive behaviour in childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(10): 717–8.
103. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(7): 731–6.
104. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2002; 26(2):125–9.
105. Sherman EM, Slick DJ, Connolly MB, Eyrl KL. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1083–91.
106. Fastenau PS, Jianzhao S, Dunn DW, Austin JK. Academic underachievement among children with epilepsy: proportion exceeding psychometric criteria for learning disability and associated risk factors. *J Learn Disabil* 2008; 41:195–207.

107. Ott D, Caplan R, Guthrie D. Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 907–14.
108. Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000;39(11):1424-31.
109. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(12):1295-303.
110. Rao G, Poncin YB, Gonzalez-Heydrich J. Epilepsy. Editors: Martin A, Volkmar FR. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook* , 4th edition. Philadelpia: Lippincott Williams & Wilkins Publication, 2008: 958-70.
111. Dev S. Epidemiology and treatment of epilepsy in patients who are mentally retarded. *CNS Drugs*. 2000;13:117–28.
112. Forsgren L, Edvinsson SO, Blomquist HK, Heijbel J, Sidenvall R. Epilepsy in a population of mentally retarded children and adults. *Epilepsy Res*. 1990;6:234–48.
113. Reilly C, Agnew R, Neville BG. Depression and anxiety in childhood epilepsy: a review., *Seizure*. 2011;20(8):589. Epub 2011 Jul 7.
114. Mula M, Kanner AM, Schmitz B. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology, *Schachter Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):199-203. Epub 2012 Sep 20.
115. Gutter T, Brouwer OF, de Weerd AW. Subjective sleep disturbances in children with partial epilepsy and their effects on quality of life. *Epilepsy Behav*. 2013;28(3):481. Epub 2013 Jul 25.
116. Petropoulos MC, Bonaiuto K, Currier J, Pal DK. Practical aspects of childhood epilepsy, *BMJ*. 2019;367:l6096. Epub 2019 Nov 11.
117. Owens JA, Mindell JA. Pediatric insomnia, *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(3):555.
118. Gibbon FM, Maccormac E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. *Arch Dis Child*. 2019;104(2):189. Epub 2018 Sep 28.
119. Bazil CW. Nocturnal seizures and the effects of anticonvulsants on sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(2):149.

120. Chin RF, Cumberland PM, Pujar SS, Peckham C, Ross EM, Scott RC. Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: a population-based birth-cohort study, *Epilepsia*. 2011;52(8):1513. Epub 2011 Jul 18.
121. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Ann Neurol*. 2011;70(4):566. Epub 2011 Jun 27.
122. Sillanpää M, Shinnar S, Long-term mortality in childhood-onset epilepsy, *N Engl J Med*. 2010;363(26):2522.
123. Selassie AW, Wilson DA, Malek AM, Wagner JL, Smith G, Martz G, et al. Premature deaths among children with epilepsy - South Carolina, 2000-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Nov;63(44):989-94.
124. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy, Epilepsia*. 2017;58(1):17.
125. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy, Epilepsia*. 2017;58(1):6.
126. Nesbitt V, Kirkpatrick M, Pearson G, Colver A, Forsyth R. Risk and causes of death in children with a seizure disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(7):612. Epub 2012 Apr 14.
127. Nickels KC, Grossardt BR, Wirrell EC. Epilepsy-related mortality is low in children: a 30-year population-based study in Olmsted County, MN. *Epilepsia*. 2012;53(12):2164. Epub 2012 Sep 18.
128. Çeleğin M, Yılmaz Ü, Gürbüz G, Çeleğin K, Ünalp A, Risk Factors of Seizure Recurrence After Antiepileptic Drug Withdrawal, *Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital*, 2015 5(2):109
129. Karalok ZS, Guven A, Öztürk Z, Gurkas E. Risk factors for recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Brain Dev*. 2020 Jan;42(1):35-40.

130. Incecik F, Herguner OM, Altunbasak S, Mert G, Kiris N. Risk of recurrence after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *J Pediatr Neurosci.* 2014 May;9(2):100-4.
131. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017 Jul;16(7):523-531.
132. Pavlovic M, Jovic N, Pekmezovic T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 2011; 20:520-525.
133. Altunbaşak S, Artar O, Burgut R, Yildiztaş D. Relapse risk analysis after drug withdrawal in epileptic children with uncomplicated seizures. *Seizure*, 8 (1999), pp. 384-389.
134. Mastropaolo C, Tondi M, Carboni F, Manca S, Zoroddu F. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy, *Eur Neurol*, 32 (1992), pp. 141-145
135. Bouma PA, Peters AC, Arts RJ, Stijnen T, Van Rossum J. Discontinuation of antiepileptic therapy: A prospective study in children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1579-83
136. Shinnar S, Vining EP, Mellits ED, et al. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures. A prospective study, *N Engl J Med*, 313 (1985), pp. 976-980
137. Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP, et al. Stopping medication in children with epilepsy: predictors of outcome, *N Engl J Med*, 304 (1981), pp. 1125-1129
138. Olmez A, Arslan U, Turanli G, Aysun S. Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure*, 18 (2009), pp. 251-256
139. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Parisi P, Spalice A, Chiarelli F, et al. Antiepileptic drug withdrawal in childhood epilepsy: what are the risk factors associated with seizure relapse? *Eur J Paediatr Neurol.* 2012 Nov;16(6):599-604.
140. Lee IC, Li SY, Chen YJ. Seizure Recurrence in Children after Stopping Antiepileptic Medication: 5-Year Follow-Up. *Pediatr Neonatol.* 2017 Aug;58(4):338-343.
141. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-López P, Cassinello-García E. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010 Mar;14(2):116-24

142. Beghi E, Beretta S, Colombo M, Bianchi E, Carone D, Zanchi C, et al. Pro-long Study Group. Discontinuation of antiseizure medications in seizure-free patients with long-term follow-up: Patients' profile, seizure recurrence, and risk factors. *Epilepsy Behav.* 2021 Apr; 117:107871.
143. Hawash KY, Rosman NP. Do partial seizures predict an increased risk of seizure recurrence after antiepilepsy drugs are withdrawn? *J Child Neurol.* 2003 May;18(5):331-7.
144. Patrick Engkasan J. Does rapid withdrawal of antiseizure medication increase risk of seizure recurrence in epilepsy? A Cochrane Review summary with commentary. *Dev Med Child Neurol.* 2021 Aug;63(8):897-898.
145. Cardoso TAM, Coan AC, Kobayashi E et al. Hippocampal abnormalities and seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal. *Neurology* 2006;67:134-136.
146. Specchio LM, Tramacere L, La Neve A, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:22-25.
147. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period, *N Engl J Med*, 330 (1994), pp. 1407-1410
148. Kilinc YB, Hancı F, Ankaralı H, Ankaralı S, Kabakus N. Risk factors affecting seizure recurrence in childhood epilepsy during short-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2021 Sep;37(9):2857-2863.
149. Jeradeh Boursouliau L, Adeseye V, Malow BA, Ess K. Recurrence rate of the first nonfebrile seizure in children with autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav.* 2021 Sep;122:108187.
150. Qadir AA, Obringer E, Hageman J, Marcuccilli C. Risk of Second Seizure in Pediatric Patients With Idiopathic Autism. *J Child Neurol.* 2017 Sep;32(10):876-879.
151. Kanazawa O. Reappraisal of abnormal EEG findings in children with ADHD: on the relationship between ADHD and epileptiform discharges. *Epilepsy Behav.* 2014 Dec; 41:251-6.
152. Wang Y, Xia L, Li R, Li Y, Li J, Zhou Q, Pan S. Comparison of Long-Term Outcomes of Monotherapy and Polytherapy in Seizure-Free Patients With Epilepsy Following Antiseizure Medication Withdrawal. *Front Neurol.* 2021 May 24; 12:669703.