

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**ERKEN EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLİ OLGULARIN KLİNİK VE
GENETİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Proje No:

TTU-2019-11508

Proje Türü

Tez Projesi, Tıpta Uzmanlık

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Prof. Dr. Faruk İNCECİK

ÇÜTF Balcalı Hastanesi Çocuk Nöroloji BD

Dr. Hande ZORLUER TIRAŞ

ÇÜTF Balcalı Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

ADANA 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve bana yol gösteren tüm değerli hocalarıma,

Bu tez çalışması sürecinde yönlendirici yaklaşımı ile bana ışık tutan, tezimin her kademesinde tecrübesini, bilgisini, yardımını ve desteğini esirgemeyen her konuda anlayış ve sabır gösteren Sayın Prof. Dr. Faruk İNCECİK'e,

Çalışmanın genetik verilerini sağlayan Çukurova Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Atıl BİŞGİN'e,

Tez projemize destek veren Çukurova Üniversitesi BAP Birimi'ne,

Tez çalışması sürecinde her zaman bilgilerini benimle paylaşan, bana destek veren, tüm zorluklarda yanımda olan canım ablam Uzm. Dr. Duygu GÜNER ÖZCANYÜZ'e,

Asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan, beni destekleyen ve dostluklarını esirgemeyen eşkıdemlerim ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim anneme, babama, kardeşlerime,

Bu süreçte her zaman yanımda olan, sevgi, şefkat ve anlayışı ile desteğini hep hissettiğim eşim Çağlar TIRAŞ'a ve yeterince zaman ayıramadığım biricik oğlum Çınar Ege TIRAŞ'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Hande ZORLUER TIRAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	4
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	7
TABLO DİZİNİ	8
ÇİZİMLER DİZİNİ	9
1.AMAÇ	10
2.GİRİŞ	11
2.1.Epilepsi Genel Bakış ve Tanımlar	11
2.2.Epileptik Nöbetlerin ILAE Sınıflandırılması	12
2.3.Epileptik Sendromların ILAE Sınıflandırılması	13
2.4.Epileptik Ensefalopatiler	17
2.4.1. İnfant ve Çocuklarda Myoklonik nöbetler ile Birlikte Olan İEE.....	19
2.4.1.1. Dravet Sendromu (Ağır Myoklonik Epilepsi).....	19
2.4.1.2. Myoklonik Astatik Epilepsi (Doose Sendromu)	20
2.4.2. Hipsaritmi ile Birlikte Olan İEE.....	21
2.4.2.1. West Sendromu (İnfantil Spazm)	21
2.4.3. Supresyon-Burst ile Birlikte Olan İEE.....	22
2.4.3.1. Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (Ohtahara Sendromu)	22
2.4.3.2. Erken Myoklonik Ensefalopati	23
2.4.4. Diğer İEE.....	24
2.4.4.1. Malign Migratuvar Parsiyel Epilepsi	24
2.4.4.2. Lennox-Gastaut Sendromu	24
2.4.4.3. Landau-Kleffner Sendromu	25
2.4.4.4. Uyku Sırasında Devam Eden Diken Dalgalı Epilepsi(CSWS/ESES)	25
2.5.Epileptik Ensefalopatilerin İnsidans ve Prevalansı	26
2.6.Epileptik Ensefalopatilerin Etiyolojisi	27
2.7.Epileptik Ensefalopatilerde Prognoz	28
2.8.Epileptik Ensefalopati Tedavisi	28
2.8.1. Antiepileptik İlaç Tedavisi	29
2.8.2. Ketojenik Diyet.....	33
2.8.3.Epilepsi Cerrahisi ve Vagal Sinir Uyarımı	33
2.9. Epileptik Ensefalopati Tanısı	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1.Varyant Analizi.....	35
3.2.Verilerin Toplanması	36
3.3.İstatistiksel Analiz	36
4.BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	43
KAYNAKLAR	46

ÖZET

Erken Başlangıçlı Epileptik Ensefalopati Olguların Klinik ve Genetik Değerlendirilmesi

Amaç: Epileptik ensefalopati (EE), bilişsel, davranışsal ve diğer beyin fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulmasına yol açan epileptik sendromlar olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağında bu bozukluklar gelişim sürecinde azalma veya kazanılmış beyin fonksiyonlarının kaybına neden olmaktadır. Epileptik ensefalopatilerin büyük kısmının etyolojisi bilinmese de, semptomatik fokal beyin lezyonları veya sistemik bir hastalığın (metabolik, hormonal, iyon kanalı hastalıkları, spesifik genetik sendromlar) seyrinde ortaya çıkabilmektedir. Yüksek doz çoklu ilaç tedavisine rağmen antiepileptiklere yanıt kötüdür. Son yıllarda etiyopatogeneze genetik nedenler daha sık saptanmaya başlanmıştır. Patojenik gen mutasyonları, belirgin genetik kalıtım paternleri veya akrabalık olmadığında bile epileptik ensefalopati gelişiminde rol oynayabilir. Hastalarda fenotip-genotip ilişkisi olup olmadığı araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde klinik olarak erken infantil epileptik ensefalopati(EİEE) ön tanısı konulan 37 hasta Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi)'e yönlendirildi. Bu hastalardan EİEE için tasarlanmış olan çoklu yeni nesil dizileme (YND) paneli ile 51 gen çalışıldı. Çalışma için hastalarda saptanan nedensel varyantlar (patojenik, olası patojenik ve VUS) incelendi. Hastaların fenotip-genotip ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların ön tanıları Erken Başlangıçlı Epileptik Ensefalopati (n=13), West sendromu (n=18), Ohtahara sendromu (n=2), erken myoklonik epilepsi (n=2), ESES (n=1) şeklindeydi. Yeni nesil dizileme yöntemiyle çalışılan hedefli gen panelinden elde edilen veriler çeşitli yazılımlar, segregasyon analizleri ve in silico tahmin araçlarıyla tanımlandı. 37 hastanın 13'ünde(%35,1) mutasyon tespit edilmedi. Hastaların 5'inde (%13,5) patojenik varyant tespit edildi. 6(%16,2) hastada olası patojen, 5 (%13,5) hastada patojenitesi kesin olmayan varyant (VUS) tespit edildi. Yeniden analiz edilen VUS varyantların tamamında sınıflandırma değişmedi. Toplamda 16(%43,2) hastada nedensel varyant (patojenik,olası patojenik ve VUS) tespit edildi. Bu çalışmada, bilinen 51 epileptikensefalopati geni içeren hedefli gen paneli analiziyle belirlenen tanısal değer %29,7 (P,OP) ve %43,2'dir(P,OP ve VUS).

Sonuç: Çalışmamızda saptanan %29,7'lik (P,OP) ve % 43,2'lik (P,OP ve VUS) tanısal değer, EBEE hastalarının tanısında hedefli gen paneli analizlerinin kullanıldığı son çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Hedefli gen paneli, genotip-fenotip korelasyonları kurmayı sağladığından ve tedaviye yön verdiğiinden dolayı EBEE hastaları için pratik bir tanı aracı olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epileptik ensefalopati, hedefli gen paneli, tanısal değer

ABSTRACT

Clinical and Genetic Evaluation of Early Onset Epileptic Encephalopathy Cases

Objective: Epileptic encephalopathy (IE) is defined as epileptic syndromes that cause progressive impairment of cognitive, behavioral and other brain functions. In childhood, these disorders cause a decrease in the developmental process or the loss of acquired brain functions. Although the etiology of most epileptic encephalopathies is unknown, they may occur in the course of symptomatic focal brain lesions or a systemic disease (metabolic, hormonal, ion channel diseases, specific genetic syndromes). Response to antiepileptics is poor despite high-dose multi-drug therapy. In recent years, genetic causes have begun to be detected more frequently in etiopathogenesis. Pathogenic gene mutations may play a role in the development of epileptic encephalopathy even in the absence of obvious genetic inheritance patterns or kinship. It was aimed to investigate whether there is a phenotype-genotype relationship in patients.

Method: In the study, 37 patients who were clinically diagnosed with early infantile epileptic encephalopathy (EIE) in the Pediatric Neurology Outpatient Clinic of Çukurova University Faculty of Medicine, Balcalı Hospital, were referred to Çukurova University AGENTEM (Adana Genetic Diseases Diagnosis and Treatment Center). From these patients, 51 genes were studied with the multiple next generation sequencing (NSD) panel designed for EIEE. For the study, causal variants (pathogenic, potentially pathogenic, and VUS) detected in patients were examined. The phenotype-genotype relationship of the patients was evaluated.

Results: The preliminary diagnoses of the patients included in the study were Early Onset Epileptic Encephalopathy (n = 13), West syndrome (n = 18), Ohtahara syndrome (n = 2), early myoclonic epilepsy (n = 2), ESES (n = 1). The data obtained from the targeted gene panel working with the new generation sequencing method were defined by various software, segregation analysis and in silico prediction tools. No mutation was detected in 13 (35.1%) of 37 patients. Pathogenic variant was detected in 5 (13.5%) of the patients. Possible pathogen was detected in 6 (16.2%) patients, and variant (VUS) with uncertain pathogenicity in 5 (13.5%) patients. Classification did not change for all of the re-analyzed VUS variants. In a total of 16 (43.2%) patients, the causative variant (pathogenic, possible pathogenic, and VUS) was detected. In this study, the diagnostic value determined by targeted gene panel analysis containing 51 known epilepticencephalopathy genes was 29.7% (P, OP) and 43.2% (P, OP and VUS).

Conclusion: The diagnostic value of 29.7% (P, OP) and 43.2% (P, OP and VUS) determined in our study was found to be consistent with recent studies using targeted gene panel analyzes in the diagnosis of EBEE patients. The targeted gene panel is seen as a practical diagnostic tool for EBEE patients, as it enables genotype-phenotype correlations and guides treatment.

Keywords: Epileptic encephalopathy, targeted gene panel, diagnostic value

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

aCGH: Dizi Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyonu
ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
AEİ: Antiepileptik İlaç
BFNS: Benign Ailesel Yenidoğan Nöbetleri
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
CNV: Kopya Sayısı Varyasyonu
CSWS: Uyku Sırasında Devam Eden Diken Dalgalı Epilepsi
ddNTP: Dideoksi Nükleotid Trifosfat
DS: Dravet Sendromu
EBEE: Erken Başlangıçlı Epileptik Ensefalopati
EE: Epileptik Ensefalopati
EEG: Elektroensefalografi
EIEE13: Erken İnfanıl Epileptik Ensefalopati Tip 13
EIEE19: Erken Başlangıçlı Epileptik Ensefalopati Tip 19
EME: Erken Myoklonik Ensefalopati
EOEE: Early Onset Epileptic Encephalopathy
GABA: γ -aminobütirik asit
GABRB3: Gama-Aminobütirik Asit Tip A Reseptör B3
ILAE: International League Against Epilepsy(Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği)
KD: Ketojenik Diyet
LGS: Lennox-Gastaut Sendromu
MAQ: Multipleks Amplikon Ölçümü
MLPA: Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu
MMPE: Malign Migratuvar Parsiyel Epilepsi
MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NGS: Next-Generation Sequencing
OD: Otozomal Dominant
OP: Olası Patojenik
OR: Otozomal Resesif
PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SD: Sanger dizileme
SNV: Tek Nükleotid Varyasyonları
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
STXBP1: Syntaxin-Binding Protein 1
UTR: Transle edilmeyen bölge
VUS: Patojenitesi Kesin Olmayan Varyant
WES:Tüm Ekzom Dizileme
WGS:Tüm Genom Dizileme
WS: West sendromu
YND:Yeni Nesil Dizileme

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Epileptik Nöbetlerin Klinik Sınıflaması (ILAE 1981)	12
Tablo 2. Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması (ILAE 1989).....	13
Tablo 3. ILAE'ye Göre Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması (2010).....	15
Tablo 4. Çocukluk Çağında Görülen Epileptik Ensefalopatiler	18
Tablo 5. Epileptik Ensefalopatilerin Temel Klinik Özellikleri	26
Tablo 6. Antiepileptik İlaçlar ve Etkili Olduğu Nöbet Tipleri	30
Tablo 7. Nöbet Tedavisinde Kullanılan Antiepileptik İlaçlar	33
Tablo 8. EIEE çoklu gen paneli genleri, biyoinformatik analizlerde kullanılan transkriptleri ve genlerin kalıtım paternleri	36
Tablo 9. Epileptik Ensefalopati Düşünülen Olguların Demografik Özellikleri.....	37
Tablo 10. Fizik Muayene Bulguları	39
Tablo 11. Tespit Edilen Genetik Mutasyonların Dağılımı.....	41
Tablo 12. Hastalarda Hedefli Gen Paneli Analizleriyle Elde Edilen Tanısal Değerler..	42

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1. ILAE 2017 Epilepsi ve Sendrom Sınıflaması	17
Çizim 2. Nöbet Tiplerine Göre Hastaların Dağılımı	38
Çizim 3. EEG Bulgularının Hastalara Göre Dağılımı	38
Çizim 4. Tedaviye Yanıt Durumu	40
Çizim 5. Hastalarda Bulunan Varyant Türleri	40
Çizim 6. Varyant Türlerinin Genlere Göre Dağılımı	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, insanlığın bildiği en eski sağlık sorunlarından birisidir ve günümüzde de her yaştan kişiyi etkileyen en yaygın nörolojik sorundur. Herhangi bir zamanda, dünya çapında yaklaşık 65 milyon kişinin epilepsi tanısı olup, bunların %80'inin gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanlardan oluşmaktadır(1,2).

Dünya Sağlık Örgütü'nün epilepsi tanımını; çeşitli etiyolojik nedenlerin yol açtığı serebral fonksiyonların kronik bozukluğu sonucu görülen tekrarlayıcı nöbetler olarak yapmıştır. Çocukluk çağında epilepsi tanısı alan olguların çoğunluğunun nöbetleri uygun dozda anti-epileptik ilaç (AEİ) kullanımı ile kısa sürede kontrol altına alınmaktadır. Ancak hastaların %20-30'unda anti-epileptik kullanımına kısmen yanıt veren dirençli epilepsi görülmektedir. Fokal epilepsilerde birinci basamak ilaçlara yanıtızlık %30, idiyopatik jeneralize epilepsilerde birinci basamak ilaçlara yanıtızlık %10-20 oranında görülmüştür. Çok sayıda yeni anti-epileptik ilaca rağmen günümüzde ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastaların dağılımında anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır(3,4).

Epileptik ensefalopati (EE), bilişsel, davranışsal ve diğer beyin fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulmasına yol açan epileptik sendromlar olarak tanımlanmaktadır(5). Epileptik ensefalopatiler hem kendi başlarına hem de sürekli epileptiform deşarjlar nedeniyle nörobilişsel gerilemeyle seyreden çeşitli etiyolojilere sahip progresif durumlardır. Epileptik ensefalopatiler çocukluk çağında görülen epilepsilerin %15'ini, yaşamın ilk 3 yılında görülen nöbetlerin %40'ını oluşturur(6). Epileptik ensefalopatilerin büyük kısmının etyolojisi bilinmemektedir ancak, epilepsi sendromları semptomatik fokal beyin lezyonlarına ikincil veya sistemik bir hastalığın (metabolik, hormonal, iyon kanalı hastalıkları, spesifik genetik sendromlar) seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir. Yüksek doz çoklu ilaç tedavisine rağmen antiepileptiklere yanıt kötüdür.

Tek bir reaksiyonda çok sayıda DNA bölgesinin yüksek verimli dizilimini sağlayan yeni nesil dizileme teknolojileri, son birkaç yılda erken başlangıçlı epileptik ensefalopatilerin patogenezinde genlerin rolünü vurgulamıştır. Epilepsinin birçok türünde kalıtsal yatkınlık görülür. Tüm epileptik hastalıkların %70-80'inde genetik faktörlerin rolü vardır ve idiyopatik epilepsili olguların yaklaşık %40'ında monogenik kalıtım paterni mevcuttur(7).

Epileptik sendromların temelinde kromozomal bozukluklar, tek gen defektleri ve kompleks kalıtım gibi farklı genetik kalıtım modelleri yatar. Bazı gen bozukluklarının tedavisinde antiepileptik ilaçların etkinliğinde değişkenlik görülmektedir. Erken epileptik ensefalopatili olgular çoğunlukla klasik antiepileptiklere dirençli seyreder. Çalışmamızda klinik olarak erken epileptik ensefalopati düşünülen olgularda fenotip-genotip ilişkisi varlığı araştırılıp, hastaların erken tanınmasına olanak sağlanması beklenmektedir. Ayrıca bu çalışma sonuçlarının ileride gen tedavilerinin de tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmesinde yardımcı olacağı öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi Genel Bakış ve Tanımlamalar

Epilepsi kelimesi „kavramak, yakalamak, ele geçirmek“ anlamlarına gelen Yunanca bir kelimedir. “Epi” üstünden, “lipsis” tutmak, tutup sarsmak kelimelerinden türetilmiştir. Nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan “seizure” kelimesi ise İngilizce tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki “to seize” fiilinden türetilmiştir(8).

İnsanlığın bildiği en eski hastalıklardan olan epilepsi ile ilgili ilk verilere MÖ 2000 yıllarında bir Mezopotamya yazıtında rastlanmıştır. Bu yazıtta yazar gözleri açık, el ve ayakları gergin ve bilinç kaybı olan bir hastadan bahsetmiş olup bu olası epileptik nöbet durumunu ‘günahın eli’ olarak isimlendirmiştir(9). Epilepsi ile ilgili tarihi ilk bilgilere MÖ 1790 yıllarında ateş ile konvulziyon arasında bir ilişki olduğunun yazıldığı Hammurabi Kanunları’nda rastlanmıştır(10). M.Ö 175 yılında Galen, nöbetleri beyinden kaynaklanan nedeni bilinmeyen nöbetler ve vücudun herhangi bir bölümünden kaynaklanan semptomatik nöbetler olarak ikiye ayırmıştır.

Zaman içerisinde epilepsi sınıflaması 19. yüzyılda yaş, cinsiyet, nöbet özellikleri ile sınırlıyken, 20. yüzyılda EEG ve görüntüleme imkânlarının artması, 21. yüzyılda insan genom araştırmaları ve teknolojik gelişmeler ışığında detaylandırılmıştır. Epilepsi konusuna ilk bilimsel yaklaşımı Hipokrat yapmıştır. Hipokrat, epilepsinin beyinden kaynaklanabileceğini düşünerek, mukaddes hastalık anlamında “On the Sacred Disease” tanımını yapmış ve epilepsinin tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu söylemiştir. Yüzyıllar sonra Jackson; epilepsinin ilk bilimsel tanımını yaparak “epilepsi” beyindeki gri maddenin bazen ortaya çıkabilen, aşırı, hızlı ve ani bölgesel deşarjlarıdır’ demiştir(11).

Epileptik nöbet beyindeki aşırı, hızlı ve senkron elektriksel deşarjlardan köken alan, klinik olarak belli bir süre ile sınırlı bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarında görülen ani başlangıçlı, kısa süreli ve geçici stereotipik değişikliklerin izlendiği bir durumdur (12). Epilepsi ise kronik olarak tekrarlayan(arasında 24 saatten uzun süre bulunan iki veya daha fazla), tetiklenmemiş nöbetle karakterize, nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçları olan bir tablodur (13).

Nöbet yüksek ateş, enfeksiyon varlığı, madde kullanımı, toksinler, travma, anoksi, asfiksi, kardiyak aritmi gibi bazı çeşitli uyarıcı nedenlerle ortaya çıkabilir. Bu tetikleyici faktörlerle görülen nöbetler epilepsi hastalığı demek değildir. Epilepsi hastaşığında nöbetler çoğu zaman tekrarlayıcı özelliğe sahiptir. Çocuklarda iki veya daha çok tetiklenmemiş nöbet geçirildikten sonra epilepsi tanısı konulabilir. Ancak tekrarlama riski yüksek olan olgularda tek tetiklenmemiş nöbet ile de epilepsi tanısı konulabilir.

Epilepsileri altta yatan etiyolojilerine göre ayırmak çok önemli olsa da epilepsiler dikkatli bir şekilde tanımlanmış ortak klinik ve elektriksel özelliklerine göre epilepsi sendromları şeklinde de sınıflandırılabilir. Epileptik sendromlar nöbet tipleri, nöbetlerin başlangıç yaşları, etiyolojileri, EEG bulguları, nörolojik durum, prognoz ve spesifik antiepileptik ilaçlara cevap gibi ayırt edici bulgular ile karakterize klinik tablolarıdır(14). Epileptik ensefalopati terimi,

iktal veya interiktal epileptik aktivitenin tek başına altta yatan patolojiden beklenenden daha fazla bilişsel ve davranışsal işlevi bozduğu heterojen bir epileptik bozukluklar grubunu ifade eder(15).

Epileptik ensefalopati; yenidoğan ve çocukluk dönemlerinde gelişmekte olan beyinde meydana gelen miyelinasyon, sinaptogenez, nöron göçü ve apoptozis aktif süreçlerinin bozulması gibi nedenlerle EEG üzerinde sık nöbetler ve belirgin epileptiform anormalliklerin görüldüğü epilepsidir(16,17). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE), epileptik ensefalopatileri epileptiform anormalliklerin serebral fonksiyonlarda progresif bozukluğa yol açtığı durumlar olarak tarif etmektedir(18). Epileptik ensefalopatiler, erken çocukluk döneminde tekrarlayan nöbetler ve belirgin interiktal epileptiform deşarjlarla karakterizedir(19). Erken başlangıçlı epileptik ensefalopati; EEG’de özellikle derin uykuda belirgin burst supresyon paterni ile karakterize, çok sayıda ve sık miyokloniler, parsiyel nöbetlerin de eşlik ettiği ve yaşamın ilk 2 yıllık döneminde başlayan ensefalopatilerdir(20).

2.2.Epileptik Nöbetlerin ILAE Sınıflandırması

Epilepsi hastalığı ilk ortaya çıktığı dönemden itibaren iletişimi kolaylaştırma, verilerin ortak bir havuzda toplanarak karşılaştırılması ve tedavi seçiminde bu verilerin en doğru şekliyle kullanılabilmesi amaçlarıyla ortak bir terminoloji ile sınıflandırılma ihtiyacı olmuştur. Hastanın klinik bulguları, nöbetin semiyolojisi, patofizyoloji, EEG bulguları, anatomik lokalizasyon gibi pek çok faktör sınıflandırmada rol almıştır. Epilepsinin farklı ve benzer özellikleri olan bir çok hastalık grubunu içermesi nedeniyle sınıflama sistemik yaklaşımı sağlamaktadır. İlk kez 1981 yılında Epilepsi ile Savaş Derneği(ILAE-League Against Epilepsy) epilepsileri sınıflandıran uluslararası bir kılavuz yayınlamıştır. Ancak bu sınıflamada patofizyoloji, anatomik lokalizasyon dikkate alınmamıştır; klinik ve EEG bulguları üzerinden sınıflama yapılmıştır(Tablo-1).

Tablo 1. Epileptik Nöbetlerin Klinik Sınıflaması (ILAE 1981)

I. Fokal Nöbetlerin Sınıflaması
A. Basit fokal nöbetler (bilinç kaybı yok)
1. Motor belirtilerle giden (Fokal, yayılan motor nöbetler (Jacksonien), versif, postural, fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması))
2. Somatosensoriyel veya özel duysal belirtilerle giden (Somatosensoriyel, görsel, işitsel, koku, tat, vertijiniz)
3. Otonomik belirti ve bulgularla giden (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)
4. Psikik belirtilerle giden (Disfazik, disamnezik (deja-vu, jamais-vu), bilişsel, afektif, illüzyonlar, yapılanmış halüsinasyonlar)
B. Kompleks fokal nöbetler

1. Basit fokal başlangıç sonrasında bilincin kaybolması
a. Basit fokal özellikleri takiben bilinç kaybı
b. Otomatizmalarla birlikte
2. Başlangıçta bilinç kaybının olması
a. Sadece bilinç kaybının varlığı
b. Otomatizmalarla birlikte
C. Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen fokal nöbetler
1. Basit fokal nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi
2. Kompleks fokal nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi
3. Basit fokal nöbetin kompleks fokal nöbete daha sonra jeneralize nöbete dönüşmesi
II. Jeneralize Nöbetlerin Sınıflaması
A. Absans nöbetler
1. Tipik absans nöbetler
2. Atipik absans nöbetler
B. Myoklonik nöbetler
C. Klonik nöbetler
D. Tonik nöbetler
E. Tonik-klonik nöbetler
F. Atonik (astatik) nöbetler
III. Sınıflandırılmayan Nöbetler
(Yeterli bilgi olmayışı nedeniyle yukarıdaki kategorilere dahil edilemeyen nöbetlerdir, çığneme, ritmik göz hareketleri gibi bazı yenidoğan dönemi nöbetleri bunlardandır.)

2.3. Epilepsi Sendromlarının ILAE Sınıflandırması

1989 yılında ilk sınıflamayı tamamlayıcı ikinci bir sınıflama yayınlanmıştır. ILAE tarafından yapılan bu sınıflamalar güncel gelişmeler ışığında 8-10 yılda bir güncellenmektedir. 1981 sınıflamasında klinik ve EEG bulgularına göre fokal ve generalize olarak sınıflama yapılmışken, 1989 yılında yapılan sınıflandırmada başlangıç yaşı, nöbet tipi, şiddeti, etiyojisi, anatomisi, predispozan nedenler, tekrarlama sıklığı ve prognoz gibi faktörler göz önünde bulundurulmuş, nöbetlerin yanı sıra epilepsi sendromları da sınıflamada yer bulmuştur(Tablo-2)(21).

Tablo 2. Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması (ILAE 1989)

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, fokal) epilepsiler ve sendromlar
A. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)
1. Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
2. Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
3. Primer okuma epilepsisi
B. Semptomatik

1. Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası (Kojewnikow Sendromu)
2. Temporal lob epilepsi
3. Frontal lob epilepsi
4. Parietal lob epilepsi
5. Oksipital lob epilepsi
6. Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
C. Kriptojenik
II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar
D. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)
1. Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları
2. Süt çocukluğunun selim myoklonik epilepsisi
3. Çocukluk çağı absans epilepsi (piknolepsi)
4. Juvenil absans epilepsi
5. Juvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
6. Uyanırken gelen grand mal nöbetleri epilepsi
7. Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
8. Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler
E. Kriptojenik veya semptomatik
1. West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)
2. Lennox-Gastaut sendromu
3. Myoklonik astatik nöbetli epilepsi
4. Myoklonik absanslı epilepsi
F. Semptomatik
1. Nonspesifik etiyoloji
a. Erken myoklonik ensefalopati
b. Erken infantil epileptik ensefalopati (suppression-burst ile)
c. Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
2. Spesifik sendromlar
III. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler
G. Hem jeneralize ve hem de fokal konvülsiyonlu epilepsiler
1. Yenidoğan konvülsiyonları
2. Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi
3. Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
4. Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
5. Diğer belirlenemeyen epilepsiler
H. Net jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar
IV. Özel sendromlar
İ. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheit san fälle)
1. Febril konvülsiyonlar
2. izole nöbet veya izole status epileptikus

3. Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler
(alkol, ilaçlar, eklempsi, nonketotik hiperglisemi)

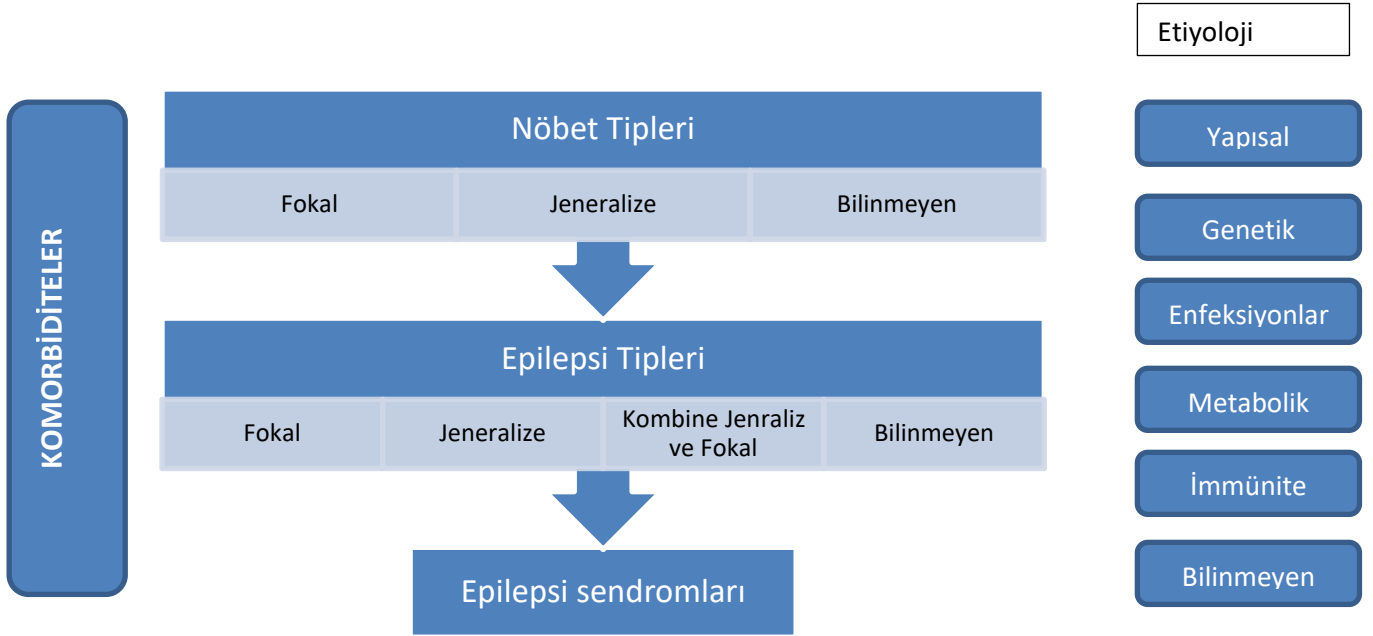
Son yıllarda ortaya çıkan teknolojik ve bilimsel gelişmeler ışığında ILAE 2010 yılında elektroklinik ve epileptik sendromları yeniden sınıflandırmıştır(Tablo-3)(5).

Tablo 3. ILAE’ ye Göre Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (2010)

I. Bebeklik Ve Çocukluk Çağının İdyopatik Fokal Epileptik Sendromları
A. Bening infantil nöbetler
B. Santro-temporal dikenlerle giden bening çocukluk çağı epilepsisi
C. Erken başlangıçlı çocukluk çağı bening oksipital lob epilepsisi (Panayiotopulos tipi)
D. Geç başlangıçlı çocukluk çağı bening oksipital lob epilepsisi (Gastaut tipi)
II. Ailesel Fokal Epilepsiler
A. Selim ailesel yenidoğan nöbetleri
B. Selim ailesel süt çocuğu nöbetleri
C. Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi
D. Ailesel temporal lob epilepsisi
E. Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi
III. Semptomatik Fokal Epilepsiler
A. Limbik epilepsiler
a. Hipokampal skleroz ile giden mezial temporal lob epilepsisi
b. Özgül etiyolojilere bağlı mezial temporal lob epilepsisi
c. Diğer tipler
B. Neokortikal epilepsiler
a. Rasmussen sendromu
b. Hemikonvülziyon-hemipleji sendromu
c. Diğer tipler
d. Bebeklik döneminin yer değiştiren fokal nöbetleri
IV. İdyopatik Jeneralize Epilepsiler
A. Bebeklik döneminin selim myoklonik epilepsisi
B. Myoklonik absanslarla giden epilepsi
C. Myoklonik-astatik nöbetlerle giden epilepsi
D. Çocukluk çağı absans epilepsisi
E. Çeşitli fenotiplerin görülebildiği idiyopatik jeneralize epilepsiler
F. Juvenil absans epilepsi
G. Juvenil myoklonik epilepsi
H. Yalnızca jeneralize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepsi
I. Febril nöbet artı jeneralize epilepsiler
V. Refleks Epilepsiler
A. İdiyopatik ışığa duyarlı oksipital lob epilepsisi
B. Diğer görsel duyarlı epilepsiler

C. Primer okuma epilepsisi
D. İrkilme Epilepsisi
VI. Epileptik Ensefalopatiler
A. Erken myoklonik ensefalopati
B. Ohtahara sendromu
C. West sendromu
D. Dravet sendromu
E. İlerleyici olmayan ensefalopatilerdeki myoklonik status
F. Lennox-Gestaut sendromu (LGS)
G. Landau-Kleffner sendromu
H. Yavaş dalga uykusunda sürekli diken-dalgali epilepsi
VII. İlerleyici Myoklonik Epilepsiler
A. Seroid lipofuksinozis
B. Sialidoz
C. Lafora hastalığı
D. Unverricht-Lundborg hastalığı
E. Myoklonik epilepsi ve ragged red fiber (MERRF)
F. Dentatorubropallidoluysian atrofi
G. Diğer
VIII. Epilepsi Tanısını Gerektirmeyen Epileptik Nöbetler İle Giden Durumlar
A. Bening yenidoğan nöbetleri
B. Febril nöbetler
C. Refleks nöbetler
D. Alkol çekilme nöbetleri
E. İlaç ilişkili nöbetler
F. Erken posttravmatik nöbetler
G. Tek nöbet veya izole küme nöbetler
H. Seyrek tekrarlayan nöbetler

2017 yılında epilepsi ve epilepsi sendromları yeniden gözden geçirilerek sınıflandırılmıştır. Bu yeni sınıflandırma daha çok pratik klinik kullanıma yönelik oluşturulmuştur. Bu sınıflama 5 aşamadan oluşturulmuş olup sırasıyla epilepsi nöbet tipi, epilepsi tipi, epilepsi sendromu, etiyolojinin değerlendirilmesi, komorbiditelerin değerlendirilmesi olarak ele alınmaktadır(Çizim 1). Nöbetler başlangıç tipine göre fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı, kombine fokal ve jeneralize başlangıçlı, başlangıcı bilinmeyen olarak 4 ana gruba ayrılır. Bu gruplar da kendi içerisinde bilincin korunduğu ya da korunmadığı, motor ya da motor olmayan olarak ayrıntılandırılabilir(22). Nöbet tiplerinin ayrımı genellikle karakteristik bir dizi semptom ve diğer klinik gözlemlere göre yapılır, bazı semptomlar birden fazla nöbet tipinde karşımıza çıkabilir.



Çizim 1. ILAE 2017 epilepsi ve sendrom sınıflaması (22)

Güncellenen ILAE sınıflandırmalarında, tanımlamaların epilepsi türlerinin tamamını içermesi, her konvülsiyonun epilepsi olmadığına bilinmesi, epilepsi ile epileptik konvülsiyonun ayrılmasının gerekliliği ve antiepileptik tedavinin bilinçli ve dikkatli yapılmasının sağlanması amaçlanmıştır.

2.4. Epileptik Ensefalopati

Epileptik ensefalopati, epileptik elektrik deşarjlarının ilerleyen psikomotor disfonksiyona katkıda bulunabileceği ciddi beyin bozukluklarıdır(13,23–34). Erken yaşta ortaya çıkan ve sıklıkla agresif paroksizmal aktiviteli EEG ile ortaya çıkan, genellikle çok çeşitli ve dirençli nöbetler, bilişsel, davranışsal ve nörolojik defisitler ile seyreden ve bazen erken ölümle sonuçlanabilen bir grup hastalıktır. Bilişsel bozukluklar ve davranış bozuklukları, epileptik ensefalopatilerde elektrografik epileptik deşarjların temel ve bazen ilk ve tek spesifik bulgusu olarak kabul edilir.

'Epileptik ensefalopati' kavramı, beyin olgunlaşması sırasında agresif iktal ve elektriksel epileptojenik aktivitenin ilerleyici bilişsel ve nöro-psikolojik bozulma veya gerilemenin ana nedeni olduğu varsayımına dayanmaktadır. Başka bir deyişle, devam eden nöbetlerin ve elektrografik deşarjların gelişen beynin normal fonksiyonu üzerinde zararlı bir etkisi vardır(35,36). Bilişsel ve davranışsal gerileme, beyin bağlantısındaki değişiklikler, eksitator glutamaterjik reseptör dağılımının azalması ve azalmış nörojenez ile paraleldir. Bu zararlı epileptik aktivite, fokal veya yaygın olan farklı patolojik durumlara aşırı semptomatik uyarılabilirliğin ve semptomatik veya idiyopatik nedenin yaşa bağlı spesifik bir beyin reaksiyonudur. Yaşa bağlı bu epileptojenik reaksiyon, olgunlaşmamış beyinde görülür ve bunun meydana geldiği andaki beyin olgunluk aşamasına göre önemli ölçüde değişiklik gösterir. Bu nedenle, EEG öncelikle yenidoğan döneminde patlama-bastırma paternleri, bebeklik döneminde hipsaritmi ve erken çocukluk döneminde yavaş jeneralize diken-dalga deşarjlarını gösterir. İlerleyen yaşla birlikte, nöbet ve elektrografik epileptojenik özellikler,

patlama bastırmadan hipsaritmiye ve daha sonra yavaş jeneralize diken-dalga deşarjlarına evrilebilir(31,34). Tüm epileptik ensefalopatilerin ergenlikte hafifleme, kesilme veya hatta durma eğilimi vardır, ancak sıklıkla ciddi nörokognitif hasar etkisi vardır. Bu özellikler nedene bakılmaksızın çeşitli epileptik ensefalopatilerin yaşa bağlı benzer özellikler göstermesi, çeşitli epileptik ensefalopatiler arasındaki örtüşen klinik-EEG özellikleri olması, Ohtahara sendromundan West sendromuna ve West sendromundan yaşla Lennox-Gastaut sendromuna evrimsel değişiklikleri, aktif epileptik ensefalopatik dönemlerde meydana gelen ilerleyici kötüleşmenin yaşa bağlı kesilmesi ve nöropsikolojik sonuçların bir miktar iyileşmesi Landau-Kleffner sendromunda ve uyku sırasında devam eden diken dalgalı epilepsi(CSWS/ESES) paterninde nöbetlerin ve elektrografik bulguların yaşa bağlı remisyonu gibi bazı klinik-EEG olaylarını açıklamaktadır. Bu sendromların etyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Birden fazla olabilir ve herkes için aynı olmayabilir. En büyük belirleyici, fonksiyonel olmayan elektriksel deşarjlar arasında oluşan “neden-sonuç” etkileşimi ile gelişimdeki nöronal devreler üzerinde değişiklik yapan veya bunlara etki eden beyin fonksiyonel ve yapısal olgunluğudur(27–29,29,33,37–40).

Erken miyoklonik ensefalopati, Ohtahara sendromu, West sendromu, Dravet sendromu (bebeklik döneminde şiddetli miyoklonik epilepsi), Lennox – Gastaut sendromu, Landau – Kleffner sendromu, yavaş dalga uyku sırasında sürekli diken ve dalgalarla epilepsi (Landau-Kleffner sendromu hariç) ve progresif olmayan ensefalopatilerde miyoklonik durum bazı yenidoğan döneminde, bebeklik döneminde ve erken çocukluk döneminde başlayan epileptik ensefalopatiler sendromlarıdır(13,41).

Tablo 4. Çocukluk çağında görülen epileptik ensefalopatiler(42)

İnfan ve Çocuklarda Myoklonik Nöbetler İle Birlikte Olan Epileptik Ensefalopatiler
• Dravet Sendromu (Ciddi Myoklonik Epilepsi)
• Myoklonik Astatik Epilepsi (Doose Sendromu)
Hipsaritmi İle Birlikte Olan İnfantil Epileptik Ensefalopati
• West Sendromu
Supresyon-Bürst İle Birlikte Olan Erken İnfantil Epileptik Ensefalopatiler
• Ohtahara Sendromu
• Erken Myoklonik Ensefalopati
Diğer Epileptik Ensefalopatiler
• Malign Migratuvar Parsiyel Epilepsi
• Lennox-Gastaut Sendromu
• Landau-Kleffner Sendromu
• Uyku Sırasında Devam Eden Diken Dalgalı Epilepsi(CSWS/ESES)

2.4.1. İnfant ve Çocuklarda Myoklonik Nöbetler İle Birlikte Olan Epileptik Ensefalopatiler

2.4.1.1 Dravet Sendromu (Ciddi Myoklonik Epilepsi)

İlk kez 1978'de Charlotte Dravet tarafından tanımlanan ciddi myoklonik epilepsi, yaşamın ilk yılında uzun süreli ateşli (> 20 dakika) veya fokal nöbetler dahil olmak üzere ateşsiz nöbetler geçiren normal gelişen çocuklarda ortaya çıkar(43). Yaşamın ilk döneminde uzamış , febril veya afebril, klonik ve tonik klonik, jeneralize veya fokal nöbetler ile karakterize iken , ilerleyen yaş ile birlikte tabloya miyoklonik, atipik absans ve fokal nöbetler eklenir. Gelişimin ve kognitif fonksiyonların bozulduğu, davranış problemlerinin eklendiği, nadir görülen epileptik bir ensefalopatidir. İlerleyen yaş ile birlikte status epileptikus ataklarına sık rastlanır(44,45). Araya giren ateşli enfeksiyonlar ve ilaçların düzenli olarak kullanılmaması atakları sıklaştırır. Hastalığın önemli bir bulgusu olan jeneralize miyoklonik atımlar düşme ile sonuçlanacak kadar şiddetli olabilir. Dravet sendromunda görülen myoklonik atımların ışığa duyarlı olması, karanlıkta ve uykuda kaybolması önemli özelliklerindendir(45).

Hayatın ilk yıllarında interiktal EEG normaldir. Hastalık ilerledikçe jeneralize simetrik veya asimetrik diken dalga veya çoklu diken-dalgalar görülebilmektedir. Paroksizmal anormallikler uykuda artış göstermektedir. Fotoparoksizmal cevap hastalığın önemli bulgularındandır (45). Hastaların %25-64'ünde ailede konvülsiyon veya epilepsi öyküsü, monozigot ikizlerde hastalık tanımlanması durumlarına rağmen altta yatan gelişimsel bir beyin bozukluğu veya metabolik bozukluk saptanamamıştır(46). 2001 yılında Claes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda vakaların %70-80'ninde SCN1A geninde de novo mutasyon saptanmıştır (47). 2007 yılında Harkin ve arkadaşlarının 188 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada SCN1A genindeki mutasyonlar, Dravet sendromlu hastaların yaklaşık yüzde 70-85'inde görülmüştür(48). Dravet sendromu ile ilişkili diğer gen mutasyonları ise SCN1B, GABRG2, PCDH19, SCN2A ve 2qSCN olarak bildirilmiştir(49).

Yaşamın ilk yıllarında sık nöbetlere rağmen hastaların gelişimi normal seyretmektedir. Çoğunlukla üç yaşından sonra hastaların bilişsel fonksiyonlarında ilerleyici olarak bozulma görülmektedir(45).

Tedavide ilk yaklaşım nöbeti tetikleyebilmesi nedeniyle ateş yapabilecek aşılardan kaçınmak ve çok sıcak su ile banyo yapılmasını önlemektir(50). Yakın zamana kadar, politerapiye rağmen zayıf nöbet kontrolü ile tedavi stratejileri genellikle başarısızdı. Karbamazepin (CBZ) ve lamotrijin (LTG) başta olmak üzere belirli antiepileptik ilaçların (AEİ'ler) nöbetleri şiddetlendirdiği gözlemlenmiştir(51,52). Yapılan araştırmalar valproat (VPA) + stiripentol (STP) + klobazam (CLB) ile kombinasyon tedavisinin, nöbet sıklığında yüzde 70'lik bir düşüş sağladığını ve hastaların yüzde 43'ünde nöbetsizlik sağladığını göstermiştir (53,54). Sitokrom p450 sisteminin önemli bir inhibitörü olan stiripentol daha yüksek seviyelerde VPA ve CLB düzeyleri ile sonuçlanır(53). Yeni ajanlardan topiramatin (TPM), özellikle STP ile kombine edildiğinde çok daha etkili olduğu görülmüştür . Yapılan çalışmalar 3.2 mg / kg / günlük düşük bir optimal dozda hastaların yüzde 78'inde nöbetlerde yüzde 50 azalma olduğunu, yüzde 17'sinde en az 4 ay nöbetsizlik gözlemlendiğini göstermiştir (55). Bromür terapisinin , özellikle konvülsiyonların sayısını azaltmada ümit verici olduğu çeşitli çalışmalar bulunmaktadır(56). Ketojenik diyet bazı hastalarda nöbetlerin azaltılmasında yardımcı olabilir(57). VPA veya TPM ile başlamak, ardından klonazepam, klorazepat veya klobazam şeklinde bir benzodiazepin ile ilave tedavi uygulamak önerilmektedir. Nöbetler bu

kombinasyona dirençli olduğu zaman STP eklenir(43). Bazı küçük çalışmalar, daha az sıklıkta konvülsif nöbetleri olan çocuklarda nöropsikolojik sonuçların iyileşme eğiliminde olduğunu gösterdiğinden akut nöbetlerin agresif tedavisi ve status epileptikusun önlenmesi kritiktir(58).

2.4.1.2 Myoklonik Astatik Epilepsi (Doose Sendromu)

Bazı çocuklarda erken çocukluk döneminde Dravet sendromunda görülenlere benzer ancak düşmeye yol açan belirgin astatik bileşeni olan miyoklonik nöbetler görülebilir. Bu bulgular miyoklonik astatik epilepsi(MAE) (Doose Sendromu) bileşenleridir. Dravet sendromlu çocukların aksine MAE’li çocuklarda genellikle uzun süreli ateşli konvülsiyon öyküsü yoktur. (43). Nöbetler 2–5 yaşları arasında başlamaktadır ve çocuklar genellikle gelişimsel olarak normaldir(59). Hastalığın ilk aylarında jeneralize tonik-klonik konvülziyonlar tek nöbet tipi olup, ilerleyen aylarda hastanın sıkça düşmesine neden olan miyoklonik-astatik nöbetler başlamaktadır. Bu çocuklar, günde birkaç kez meydana gelen açıklanamayan sarsıntılar ve düşmeler yaşamaya başlayabilir. Bir atak 2–3 saniyeden daha kısa sürmektedir. Bu miyoklonik nöbetler tek başına gerçekleşebilir, ancak genellikle kısa bir atoni periyodu izler ve bu da çocuğun yere doğru itilmiş gibi görüldüğü bir düşüşle sonuçlanır. Poligrafik çalışmalar, atonik düşmelerin önceki myoklonusla veya myoklonussuz olabileceğini ve hastaların yaklaşık %64 ünde meydana geldiğini göstermiştir(60).

Çocukların çoğunda miyoklonik-astatik nöbetlere ek olarak jeneralize tonik-klonik, absans nöbetler ile konvulzif olmayan status epileptikus atakları görülmektedir (27). Konvulzif olmayan status epileptikus atakları, bilinç bulanıklığı, ataksi ve tonus artışı ile karakterizedir, saatler hatta haftalarca sürebilir. Bu durumun hastanın bilişsel fonksiyonlarını daha hızlı kaybetmesine neden olduğu düşünülmektedir (59).

Hastalığın başlangıcında interiktal EEG normal olup, daha sonra özellikle uykuda 3-Hz diken dalga patlamaları ortaya çıkmaktadır. Birçok vakanın EEG’sinde 4–7-Hz arasında değişen ritmik teta aktivitesi ile birlikte göz kapama ile yok olan parietal hızlanma ve oksipital 4-Hz ritimleri izlenmektedir. Fotosensitivite beklenen bir bulgu değildir (27). Hastalarda şu ana kadar altta yatan gelişimsel bir beyin anomalisi veya metabolik bozukluk saptanmamış olsa da vakaların önemli bir kısmında ailede epilepsi öyküsü bulunmaktadır (27). Bu sendrom her zaman kötü bir nörogelişimsel sonuca sahip değildir ancak uygun şekilde tedavi edilmezse ilerleyerek kalıcı nörogelişimsel sekellere neden olabilir (43). Vakaların %50-90’ında üç yıl içinde nöbetler sona ermesine rağmen, yaklaşık %50’sinde mental yıkım ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda nöbetler ileri yaşlarda da devam etmekte ve bilişsel fonksiyonlar önemli ölçüde bozulmaktadır. Konvulzif olmayan status epileptikus, atipik absans, tekrarlayan jeneralize tonik-klonik konvülziyon ve sık düşmeler kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (27). Sendromun erken tanınması, tedavinin özellikle etkili olduğu gösterilen geniş spektrumlu ajanlara odaklanılmasını sağladığı için önemlidir. En yaygın kullanılan ve en etkili antiepileptik ilaçlar valproik asit(VPA), lamotrijin(LTG), levatirasetam, trimetoprim(TMP) ve çeşitli benzodiazepin (klonazepam, klobazam, klorazepat) olmuştur. Absans nöbetleri sık olduğunda, etosüksimid (ETX) etkili olabilir ve ayrıca miyoklonik nöbetlerin sıklığını azalttığı bildirilmiştir; ancak nadiren monoterapi olarak kullanılmaktadır (59–61). VPA / ETX kombinasyonu, yüksek dozlarda VPA kullanılıyorsa özellikle etkili olabilir. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda, ketojenik diyetin denenmesi erken

düşünülmelidir. Ketojenik diyetin MAE'li çocuklarda diğer birinci basamak ajanlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir ve bu etkinlik göz önüne alındığında, ketojenik diyetin, özellikle ilişkili nörogelişimsel düşüş varsa, tedavi algoritmasının erken aşamalarında kullanılması önerilmektedir (62).

2.4.2 Hipsaritmi İle Birlikte Olan İnfantil Epileptik Ensefalopatiler

2.4.2.1 West Sendromu

İnfantil spazmlar, özellikle, beyin gelişiminin kritik dönemlerinden biri olan 4 ila 8 aylık dönemde ortaya çıkan, yaşa özgü bir nöbet bozukluğudur(63). William West'in 1841'de Lancet'e yazdığı bir mektupta ilk kez kendi oğlunda tanımladığı gibi, spazmların başlangıcına genellikle psikomotor bozulma eşlik eder ve bu nedenle epileptik ensefalopati kriterlerini karşılar(43). İnfantil spazmlar kısadır; her hastada nispeten homojen; ve birkaç dakika sürebilen kümelerde meydana gelen - miyoklonik sarsıntılardan daha uzun süren ancak tonik nöbetler kadar uzun olmayan - fleksör, ekstansör veya karışık spazmdan oluşabilir(64). İnfantil spazmların ortaya çıkışı, ekstremiteler fleksör veya ekstansör spazmları olmaksızın kısa baş düşmeleri kadar hafif olabilir. Spazmlara birçok otonomik (kızarma, terleme, kalp hızı değişiklikleri), oküler (gözlerde deviasyon, pupiller dilatasyon, nistagmus) ve solunum hızı değişiklikleri eşlik edebilir. Spazmlar, vakaların %47-84'ünde kümeler halinde ortaya çıkmakta, gece ve gündüz arasında sıklık farkı bulunmamaktadır. Uykuda spazmlar izlenmese de, uykudan uyanma evresinde sıklaşmaktadır. Taktil uyarı, gürültü, beslenme, heyecan, korku, ateş, açlık ve aşırı sıcaklık nöbetleri tetikleyen başlıca uyaranlardır(65). Hastalığın başlıca interiktal EEG bulgusu hipsaritmi olarak adlandırılan yüksek voltajlı yavaş diken ve dalga aktivitesidir. Bu dalgalar hem süre hem de lokalizasyon olarak dakikalar içinde değişiklik göstermektedir. Fokal olarak ortaya çıksalar bile birkaç saniye içinde multifokal özellik göstermektedirler. Sıklıkla dalgalar jeneralize olmakta fakat hiçbir zaman petit mal gibi ritmik ve organize bir özellik göstermemektedirler (38). Hipsaritmi en sık görülen EEG paterni olsa da, bazı hastalarda fokal veya multifokal diken ve keskin dalga, anormal hızlı ve yavaş ritimler, yaygın yavaşlama, fokal yavaşlama, fokal depresyon, paroksizmal yavaş ve hızlı börsler, yavaş diken ve dalga paternide görülebilmektedir(38). Hastalığın başlıca iktal EEG bulgusu voltaj yavaşlaması olup süresi 0,5–106 saniye arasında değişmektedir (38). İnfantil spazmın patofizyolojisi bilinmemektedir. Spazm ve hipsaritmik EEG paterninin beyin sapındaki uyku siklusunu düzenleyen pontin retiküler formasyondaki monoaminerjik ve kolinerjik bölgelerdeki bir bozukluk sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (66). Diğer olası bir mekanizma aşırı miktarda salınan kortikotropin salgılatıcı hormonun beyin sapında epileptojenik değişiklikler oluşturmasıdır(67). İmmün sistem bozuklukları, piruvat dehidrogenaz eksikliği, pridoksin, glutamat, aspartat, gamma aminobütirik asit ve ACTH metabolizmasındaki bozukluklar diğer sorumlu tutulan mekanizmalar içinde yer almaktadır (38). Spazmlar başlamadan önce gelişimi normal olan, altta yatan etiyolojik bir neden bulunamayan hastalar kriptojenik infantil spazm olarak değerlendirilir. Hastaların %20'si kriptojenik, %80'i ise semptomatik grupta yer almaktadır(66). Serebral neoplasmlar, toksinler, travma, enfeksiyonlar, hipoksi-iskemi, vasküler bozukluklar ve genetik bozukluklar semptomatik grupta yer alan hastalarda altta yatan başlıca etiyolojik nedenlerdir(63,66).

İnfanıl spazmların, ARX(68), CDKL5(69) ve ALG13(70), MAGI2(71), STXBP1(72), SCN1A(73), SCN2A(74), GABRB3(70) ve DNM1 (dynamin 1)(75) gibi X bağılı veya otozomal birçok genetik belirleyicisi bilinmektedir.

Kriptojenik grupta yer alan hastalar tedaviye çok iyi yanıt vermekte ve ileri dönem prognozları daha iyi olmaktadır. Tedavinin amacı, spazmları durdurup ve EEG zeminini iyileştirerek ensefalopatıyı önlemek veya iyileştirmektir. İnfanıl spazmların tedavisi için en yaygın kullanılan tıbbi tedaviler, Amerika Birleşik Devletleri'nde ACTH veya oral kortikosteroidler, Birleşik Krallık'ta vigabatrin ve Japonya'da piridoksindir(43). Vigabatrinin özellikle tüberosklerozlu veya önceden var olan kortikal körlüğü olan hastalarda spazmların kontrolünde daha etkili olduğu düşünülmektedir(43). Tedavide kullanılan ilaç her ne olursa olsun yanıt bir iki hafta içinde ortaya çıkmaya başlamaktadır. Geleneksel antiepileptik ajanlar ve ketojenik diyet, birinci basamak ajanlar başarısız olduğunda eksik bir başarıyla kullanılmıştır. Nörogörüntülemeadaki gelişmeler sayesinde fokal lezyonların cerrahi rezeksiyonu, tıbbi olarak inatçı infanıl spazmları olan hastalar için umut verici bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır(38,43).

Tedavi edilmeyen hastalarda spazmların kendiliğinden düzelmesi ve hipsaritminin ortadan kalkması, 1 yaşına kadar çocukların yüzde 25'inde bildirilmiştir(76). Çoğu çalışma, infanıl spazmların seyrini değiştiren ilaçlarla tedavi edilen hastaları içerdiğinden, doğal geçmiş tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, tedaviden bağımsız olarak, klinik spazmların ve hipsaritminin çocukların yarısında 2 yaşında ve neredeyse tüm çocuklarda 5 yaşında ortadan kalktığı görülmektedir(77). Kriptojenik infanıl spazmları olan çocuklar için oranlar daha düşük olmasına rağmen, çocukların yaklaşık yüzde 50'si başka nöbet tipleri geliştirecektir (78). Yaygın veya multifokal serebral disfonksiyon sergileyen birçok hastada, bozukluk Lennox-Gastaut sendromuna dönüşür(38). Tüberosklerozda görülenler gibi fokal lezyonları olan bebekler arasında spazmlar sıklıkla semptomatik bir parsiyel epilepsiye dönüşür(79).

2.4.3 Supresyon-Bürst İle Birlikte Olan İnfanıl Epileptik Ensefalopatiler

2.4.3.1 Ohtahara Sendromu

Ohtahara'nın epileptik ensefalopatisi, yenidoğan dönemi ile erken bebeklik dönemi arasında başlar ve bazı anneler hamilelik sırasındaki nöbet hareketlerini bildirmiştir(80). Tekrarlayan, sık, tonik spazmlar seri şeklinde veya tek başına meydana gelebilir. İnteriktal EEG, uyanma veya uyku döngüsü olmaksızın değişmez bir patlama bastırma modeli gösterir(81). Patlamalar 1 ila 5 saniye sürer ve yüksek genlikli, belirgin çok odaklı sivri uçlu karışık frekanslardan ve keskin dalgalarından oluşur. Bastırma süreleri 3 ile 10 saniye arasında sürer(82). En sık iktal EEG bulgusu ise baskılanma-patlama paterni ile birlikte olabilen ve desenkronizasyon gösteren tonik spazmlardır (83). Günlük nöbet sıklığı 10–300 arasında değişmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde fokal motor nöbetler, hemikonvülsiyonlar ve asimetrik tonik nöbetler olabilmektedir. Myoklonik nöbetler çok nadir olarak görülmektedir(84). Bu epileptik ensefalopatinin etiyolojisinde genellikle yaygın subependimal bant heterotopisi veya orta beyin displazisi gibi kortikal gelişimin altta yatan yaygın bir malformasyonu olduğu gözlenmiştir (81). Altta yatan neden olarak heterojen beyin malformasyonları yanı sıra bazı hastalarda sitokrom c oksidaz eksikliği ve Leigh ensefalopatisi bildirilmiş olup bazı hastalarda da katekolaminerjik ve serotoninergic yollarla bozukluk saptanmıştır. Postmortem incelemelerde görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan disgenetik anormalliklerin

saptanması, kriptojenik vakaların çoğunda tespit edilemeyen bir migrasyon bozukluğu veya mikrodisejenezi olabileceği düşündürmüştür (85–87).

Beynin nöronal ve internöronal fonksiyonlarında başlıca rol alan genlerin Ohtahara sendromu ile ilişkisi bildirilmiştir. Bunlar sinaptik vezikül salınımını regüle eden STXBP1 geni (88), nöronal progenitörlerin proliferasyon ve differensasyonunu regüle eden ARX geni (89), mitokondriyal glutamat reseptörünün kodlayıcısı SLC25A22 geni (90) ve potasyum voltaj kapılı kanalı için KCNQ2 geni (91) olarak sıralanabilir.

Adrenokortikot hormon (ACTH), fenobarbital, fenitoin, topiramet, karbamazepin, valproat ve diğerleri dahil olmak üzere ilaçlar tonik spazmların tedavisinde etkisizdir. Fokal kortikal displazisi olan hastalara cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Son yıllarda zonisamid ve vigabatrin ile nöbetlerin kısmen kontrol altına alınabildiğine dair yayınlar bulunmaktadır (92).

Hastalığın prognozu kötü olup vakaların dörtte biri ilk iki yılda kaybedilmektedir. Yaşayan vakalarda nöbetlerin sıklığı giderek azalsa da ağır derecede mental ve motor yıkım meydana gelmektedir (29). Bir takip çalışmasında 14 hastadan 4'ünün erken öldüğü ve geri kalan 10'unun ciddi şekilde sekilli kaldığı raporlanmış(81).

2.4.3.2 Erken Myoklonik Ensefalopati

Hayatın ilk üç ayında başlayan erken myoklonik epilepsi, Ohtahara sendromunun aksine myokloniler ve parsiyel nöbetler ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir(93). Myokloniler düzensiz ve segmental olup en çok ekstremitelerin distal uçlarında, göz kapaklarında ve ağız köşesinde ortaya çıkmaktadır. Myokloniler kadar sık görülen parsiyel nöbetler gözlerde kayma ve klonik nöbetler şeklinde ortaya çıkar. Hastalıkta görülen diğer bir nöbet tipi 3–4 aylıkken ortaya çıkan ve genellikle kümeler şeklinde olan tonik spazmlardır(27). En önemli interiktal EEG bulgusu Ohtahara sendromuna benzer şekilde özellikle derin uykuda görülen bastırma-patlama paternidir. Uyanıklık döneminde ise yavaş zemin aktivitesi ile birlikte multifokal diken dalgalar görülmektedir(93). Başlangıçta görülen bastırma-patlama paterni yerini 3–5. aylardan sonra atipik hipsaritmiye bırakmakta ve bu atipik hipsaritmi yaklaşık iki yıl devam etmekte daha sonra tekrar bastırma-patlama paterni ortaya çıkmaktadır(84).

Başlangıçta kraniyal görüntüleme normal iken hastalık ilerledikçe periventriküler ve kortikal atrofi ortaya çıkar bu durum altta yatan henüz saptanamamış metabolik veya dejeneratif hastalıkların varlığını düşündürmektedir. Hastalığın aynı aile içinde ortaya çıkabilmesi genetik faktörlerin de etiolojide önemli rol oynadığını düşündürmektedir(29). Nonketotik hiperglisinemi, glisin ensefalopatisi, propiyonik asidüri, metilmalonik asidemi, D-gliserik asidemi, sülfid ve ksantin oksidaz eksikliği, Menkes hastalığı ve Zellweger sendromu erken myoklonik epilepsi ile benzer klinik tablo oluşturan hastalıklardır (84,93). Myokloniler genellikle haftalar veya aylar sonra kaybolur ancak parsiyel nöbetler devamlılık gösterir. Nöbetler antiepileptik ilaçlar, ACTH, steroidler ve pridoksine dirençlidir(29). Vakaların yaklaşık yarısı ilk iki yılda kaybedilir, yaşayanlarda ise ağır derecede mental ve motor yıkım görülür(29).

2.4.4 Diğer İnfantil Epileptik Ensefalopatiler

2.4.4.1 Malign Migratuvar Parsiyel Epilepsi

Malign migratuvar parsiyel epilepsi ilk olarak 1995 yılında Coppola ve ark. tarafından tanımlanmış bir epileptik ensefalopatidir. Bu nadir sendromun genel başlangıç yaşı yaşamın ilk yılı olup, bazı vakalarda yenidoğan döneminde ortaya çıkar. Otonomik veya motor tutulumla birlikte, çok odaklı başlangıçlı sık fokal nöbetlerle karakterizedir. Zamanla nöbetlerin sıklığı artar ve neredeyse sürekli hale gelebilir. Nöbetlerin klinik semiyolojisi; lateral baş ve göz deviasyonu, gözlerde, yüz veya uzuvlarda fokal klonik nöbetler, tek veya iki taraflı fokal tonik nöbetler, çiğneme benzeri otomatik hareketler, apne, tükürük veya yüz kızarması gibi otonomik özellikler ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbetleri içerir. İnteriktal EEG, multifokal epileptiform aktiviteyi ve arka plan aktivitesinde yaygın yavaşlamayı gösterir. Birkaç hastada normal EEG olabilir, bu hastalarda daha sonraki EEG'lerde arka plan aktivitesinde, farklı kayıtlar arasında dalgalanan asimetrik yavaşlama görülebilir. İktal EEG'de, her iki hemisferden köken alan birbirinden bağımsız ve migrasyon gösteren epileptik aktivite saptanmaktadır. Çoğu vakada net bir etiyoloji veya yapısal problem yoktur, bu durum genetik faktörlerin etiyolojiye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir(94,95). Nöbetleri standart AED'lerle kontrol etmek genellikle zordur. Bromürler, stiripentol ve klonazepam bazı durumlarda yardımcı olabilir(94,96). Gelişimsel gerileme yaygındır ve ağır vakalarda bebeklik ve çocuklukta ölüm bildirilmiştir(94,95).

2.4.4.2 Lennox-Gastaut Sendromu

Çocukluk çağı epileptik ensefalopatisi veya Lennox-Gastaut sendromu (LGS), çoklu nöbet tipleri, zeka geriliği veya bilişsel fonksiyonlarda azalma, EEG'de yavaş diken dalga aktivitesi ile karakterize bir çocukluk çağı epilepsi sendromudur. En yaygın nöbet tipleri tonik, atonik ve absans nöbetlerdir, ancak miyoklonik, jeneralize tonik-klonik ve fokal nöbetler de gözlemlenebilir. Tonik, absans veya tonik-absans status epileptikus epizodları sık olarak görülmektedir(28). Genel olarak LGS, çocukluk çağı epilepsisi olan hastaların% 1-4'ünü, ancak 5 yaşından küçükken epilepsi başlangıcı olan hastaların% 10'unu oluşturmaktadır. Başlangıç yaşı 1–10 yaş arasında değişmekle beraber ortalama yaş 26–28 aydır(97). Nöbetlerin başlamasını takiben ilk yılda hastaların nörokognitif fonksiyonları ilerleyici olarak bozular. Hastalık genellikle fokal, multifokal veya diffüz beyin hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır bu nedenle nörogörüntüleme, altta yatan etiyolojiyi aydınlatmak için önemli bir tanısal araçtır. West sendromunu takiben Lennox-Gastaut sendromu gelişebilir. Kriptojenik vakalarda altta yatan radyolojik bir anormallik bulunmamaktadır(28,98). LGS şüphelenilen etiyolojisine göre idiyopatik veya semptomatik olarak sınıflandırılabilir. Semptomların başlangıcından önce normal psikomotor gelişim meydana geldiyse, altta yatan hiçbir bozukluk veya kesin varsayımsal bir neden yoksa ve nörolojik veya nöroradyolojik anormallikler bulunmazsa, hastalar idiyopatik LGS'ye sahip olarak kabul edilebilir. Aksine, olası bir neden sendromdan sorumlu olarak tanımlanabilirse semptomatik LGS olarak değerlendirilir(98). Nüfusa dayalı çalışmalar, LGS'li hastaların% 70-78'inin semptomatik LGS'ye sahip olduğunu bulmuştur(99). Bu vakalardaki temel patolojiler arasında ensefalit ve / veya menenjit, tüberoz skleroz, beyin malformasyonları (örneğin kortikal displaziler), doğum hasarı, hipoksi-iskemi hasarı, frontal lob lezyonları ve travma yer alır(99). LGS'de geleneksel antiepileptik ajanlardan diyet ve cerrahiye kadar çeşitli terapötik yaklaşımlar kullanılmaktadır

ancak tedavi genellikle etkisizdir. LGS'li hastalarda fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, okskarbamazepin ve vigabatrin nöbetleri, valproik asit, klonazepam, nitrazepam, klobazam, vigabatrin, zonisamid, lamotrijin, topiramet ve rufinamidin gibi ilaçların etkili olduğu gösterilmiştir(28,100,101). Ketojenik diyet, tıbbi tedaviye yanıt vermeyen LGS'li hastalarda yararlı olabilir. LGS için cerrahi seçenekler arasında korpus kallosotomi, vagus sinir stimülasyonu ve fokal kortikal rezeksiyon yer alır (28,100).

2.4.4.3 Landau-Kleffner Sendromu

Landau-Kleffner Sendromu, edinilmiş afazi ile birlikte epileptiform EEG veya klinik nöbetler ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir. İlk belirtiler genellikle 3–8 yaşları arasında dil bozukluğu (vakaların %50'sinden fazlasında) veya klinik nöbetler (%40-50) olarak başlamaktadır(102,103). Klinik nöbetler hastaların %80'inde görülebilirse de tanı için şart değildir. Başlıca görülen nöbet tipleri parsiyel motor, klonik, jeneralize tonik klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerdir. Verbal işitsel agnozi hastalığın en önemli bulgusudur(104). En sık EEG bulgusu jeneralize diken dalga aktivitesidir. Hastalığın patofizyolojisi henüz anlaşılamamış olup, görüntüleme çalışmaları normal olarak sonuçlanmaktadır(102). Nöbetler antiepileptik ilaçlarla ve zaman içerisinde (genellikle ergenlik döneminde) kontrol altına alınabilmekte ve sona ermektedir(102). Ancak dil yetisindeki kayıp genellikle geri dönüşümsüzdür ve bu durum hastalığın epileptik ensefalopatiler içinde yer almasının sebebidir. Yüksek doz prednison ve intravenöz immünglobülinin dil gelişimi ve bilişsel fonksiyonları düzelttiğine dair yayınlar bulunmaktadır(105).

2.4.4.4 Uyku Sırasında Devam Eden Diken Dalgalı Epilepsi(CSWS/ESES)

Yavaş uyku dalgasında elektriksel status epileptikus (ESES) veya yavaş uyku dalgasında sürekli diken dalga (CSWS) 5–7 yaşları arasında başlayan ve bilişsel ve davranışsal fonksiyonlarda azalma ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir. Hastalık başlayana kadar vakaların bir kısmı normal gelişim sürecine sahip olsa da hastaların yaklaşık üçte birinde nörolojik anormallik bulunmaktadır (106). Parsiyel, absans, atipik absans ve atonik nöbetler sıklıkla görülmektedir. Nöbetler çoğunlukla ergenlik dönemi ile sonlanır. Klasik EEG bulgusu non-REM uykusunda görülen trasenin %85'inden fazlasını kapsayan diffüz yavaşlama ve jeneralize yavaş diken ve dalgadır (107). Vakaların yaklaşık %30-60'ında görüntülemelerde atrofi ve polimikrogiri gibi beyin çeşitli yapısal anormallikleri saptanmaktadır(108). Nöbetler ergenlik döneminde sona erse de hastalarda ciddi davranışsal ve bilişsel disfonksiyon ortaya çıkmaktadır.

Genel olarak, Landau-Kleffner sendromunda olduğu gibi, özellikle nöro-psikolojik tutulumun belirgin olduğu durumlarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ya da yüksek doz kortikosteroid başlıca tedavi seçeneğidir(107).

Tablo 5. Epileptik Ensefalopatilerin Temel Klinik Özellikleri (15)

Subtip	Başlangıç Yaşı	Etiyoloji	İnteriktal EEG	Nöbet Tipi
Erken infantil epileptic ensefalopati	Neonatal	Yapısal, genetik (metabolik daha az)	Supresyon-burst	Tonik kasılma
Erken myoklonik Ensefalopati	Neonatal	Metabolik (yapısal ve genetik daha az)	Supresyon-burst	Miyoklonik, fokal nöbetler
Malign migratuvar Parsiyel epilepsi	Neonatal-infant	Genetik (öz. KCNT1 mut.)	Nonspesifik	Fokal nöbetler, status epileptikus
İnfantill spasm	3-12 ay	Yapısal, genetik, metabolik	Hipsaritmi	Epileptik spazm
Lennox-Gestaut Sendromu	1-6 yaş	Yapısal, genetik, metabolik	Yavaş diken dalga	Atip absans, tonik, atonik, miyoklonik, epileptik spasm, fokal, jeneralize tonik klonik

2.5. Epileptik Ensefalopatilerin İnsidans ve Prevelansı

Dünyada her yıl epilepsi tanısı alan yaklaşık 3,5 milyon epilepsi hastasının %40'ını 15 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır ve %80' i gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklardır. Çocukluk çağı epilepsilerinin doğumdan 16 yaşa kadar insidansı yaklaşık 40/100.000' dir(109,110). Gelişmekte olan ülkelerde epilepsi insidansı 61- 121/100 000 olup, gelişmiş ülkelerde bu oran 41- 50/100 000 hastaya düşmektedir. Önlenebilir nedenler olan doğum travması, kafa travması, enfeksiyonlar gelişmekte olan ülkelerde insidansı arttıran en temel nedenlerdir(111). Hauser, bütün çocukların %1'inin, 14 yaşına kadar en az bir kez afebril nöbet geçirebileceğini ve %0.4 ile %0.8'inin ise 10 yaşına kadar epilepsi tanısı alacağını söylemektedir(112). Ülkemizde son yıllarda yapılan geniş çaplı bir çalışmada 0- 16 yaş arası çocuklarda epilepsi prevalansı %0.8 olarak bulunmuştur(113). İnsidans, epilepsinin türüne göre değişmektedir. Generalize tonik-klonik ya da parsiyel nöbetlerle karakterize sendromlar çocukluk çağı epilepsilerinin %75'ini oluşturmaktadır. Absans nöbetlerle karakterize sendromlar yaklaşık %15'ini, sekonder generalize epilepsiler ise %10'unu oluşturur(109). Geri kalanlar , West ve Lennox-Gastaut sendromları gibi ileri derecede katastrofik sendromlardır(110). Ülkemizde yapılan çalışmada da epilepsi vakalarının %55,2'si generalize epilepsi, %39'u parsiyel epilepsi ve %5,8'i ise sınıflandırılmayan epilepsi olarak bulunmuştur(113). Epilepsi etiyolojisinde genetik faktörlerin katkısı gelişen DNA dizileme yöntemleri sayesinde çok daha iyi anlaşılmıştır(114). Ülkemizde de yaygın olarak görülen akraba evliliği, epilepsi ve monogenik resesif hastalıkların insidansında artışa neden olabilmektedir(115). Son zamanlarda yapılan küçük popülasyon temelli çalışmalar, 36 aydan önce epilepsi ile başvuran hastaların üçte birinin kesin tanı aldığını ve 24 ayda başlayan epilepsinin % 36'sının epileptik ensefalopati olarak ortaya çıktığını göstermektedir (116). Epileptik ensefalopati insidansı bebeklerde yeni tanı almış epilepsi vakalarının % 40'ını oluşturur(117).

2.6. Epileptik Ensefalopati Etiyolojisi

Epileptogenez, normal bir beynin zaman içerisinde bir dizi hücresel-moleküler, yapısal veya fonksiyonel değişikliklere maruz kalarak epileptik bir beyin haline dönüşmesi, kalıcı bir şekilde ve spontan olarak nöbet oluşturabilme özelliği kazanması sürecini ifade eder. İlerleyici bir süreç olan epileptogenez yaş, cins, genetik faktörlerin etkisi ile gliosis, aksonal ve dentritik plastisite, nörogenezis, hücre membranı ve ekstraselüler matriksin moleküler reorganizasyonunu içeren diğer değişikliklerle birlikte görülen nöron kaybının bir sonucudur(118). Epileptogenez genetik ve edinsel mekanizmaların etkileri ile oluşur.

Epilepsili hastaların% 40 kadarında etiyolojiye genetik bir katkı olduğu tahmin edilmektedir(7). Genetik epilepsiler kalıtım mekanizmalarına göre, Mendel bozuklukları, mendelyan olmayan veya "karmaşık" bozukluklar ve kromozomal bozukluklar olmak üzere sınıflandırılabilir(119). 200'den fazla Mendel hastalığı, fenotipin bir parçası olarak epilepsiyi içerir(119).

Epileptik ensefalopati multifaktoriyel bir hastalık olduğu için etyolojisi kesin bir nedene bağlı değildir. Bu zamana kadar travma, perinatal yaralanma, inme, enfeksiyon sonrası lezyonlar, çevre, tümörler, dismorfik hastalıklar, yapısal beyin anomalileri ve metabolik hastalığı içerebilen nedenler sıralanmıştır. Epileptik ensefalopatili olguların % 40-50'sinde altta yatan etiyoloji bilinmemektedir, ancak % 30'unun genetik olduğu tahmin edilmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar, erken başlangıçlı epilepsili olguların % 40'ında genetik etiyoloji olduğunu desteklemektedir(120–122). Genetik epilepsi grubu, zihinsel yetersizlikten erken başlangıçlı epileptik ensefalopatiye kadar değişen geniş bir fenotipik spektrum içerir. Birçok monogenik epilepside aynı gen ve aynı mutasyonun, geniş fenotipik varyasyonlara yol açabildiği ve aynı epilepsi sendromunun, farklı genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanabildiği fenotipik ve genotipik heterojenite görülmüştür(123).

Tek bir reaksiyonda çok sayıda DNA bölgesinin yüksek verimli dizilimini sağlayan yeni nesil dizileme teknolojileri, son birkaç yılda erken başlangıçlı epileptik ensefalopatilerin patogenezinde genlerin rolünü vurgulamıştır. Epileptik ensefalopatilerin genetiğinin bilinmesi, bu hastalıkların teşhisi, genetik danışmanlığı ve sınıflandırılmasını sağlayacak ve hedefli tedavilerin geliştirilmesine imkan tanıyacaktır.

Epileptik ensefalopatiyle ilişkili genler; iyon taşınması, enzimatik metabolizma, sinyal yolları, zar yapısı, membran uyarılabilirliği, sinaptik plastisitesi, presinaptik nörotransmitter salınımı, postsinaptik reseptörler, taşıyıcılar, hücre metabolizması ve erken beyin gelişimini düzenleyen moleküler yollar ve mekanizmalarda rol oynar. Erken başlangıçlı infantil epileptik ensefalopati patogenezinde ön planda olduğu düşünülen genetik mutasyonlar (70,124–126):

1. İyon kanallarını kodlayan genler(KCNA2, CACNA1A, SCN1B,SCN8A, SCN2A, SCN1A, SCN9A, HCN1, KCNT1)
2. Sinaptik vezikül salınım düzenleyicilerini kodlayan genler(DNM1, NECAP1, TBC1D24)
3. Hücre içi ve hücreler arası düzenleyicileri kodlayan genler(DOCK7, GNAO1, ARHGEF9, ST3Gal3, WWOX)

4. Nörotransmitter membran reseptörlerini kodlayan genler(GRIN2A, GRIN2B, GABRA1)
5. Hücre içi taşıyıcıları veya enzimleri kodlayan genler(SLC13A5,SLC35A2, SZT2) olarak sayılabilir.

2.7. Epileptik Ensefalopati Prognozu

Epilepsi, provoke edilmemiş nöbetlerin tekrarlaması ile karakterize bir beyin hastalığıdır. Genel olarak prognoz, tedavi sırasında nöbet özgürlüğüne kavuşma olasılığını ifade eder(127). Çoğu epilepsi, tam nöbet kontrolü ve sonunda AEİ'lerin kesilmesi için iyi bir prognoza sahiptir, ancak epilepsi sendromlarının farklı sonuçları ve tedaviye yanıtları vardır. Prognostik faktörler arasında etiyoloji, EEG anormallikleri, nöbet tipleri ve tedavi başlamadan önce yaşanan nöbet sayısı ve ilaçların kötü erken etkileri yer alır. Tedaviye erken yanıt, uzun vadeli prognozun önemli bir pozitif prediktörü iken, tanı anında yüksek sayıda nöbet öyküsü, zihinsel engellilik ve semptomatik etiyoloji negatif prediktörlerdir(127).

Epidemiyolojik amaçlar için, epilepsi sendromları dört farklı prognostik grupta sınıflandırılabilir(128):

(1) Yüksek spontan remisyon olasılığı ile mükemmel prognoz (toplamın yaklaşık% 20-30'u); Bunlar arasında neonatal nöbetler, iyi huylu parsiyel epilepsiler, bebeklik döneminde iyi huylu miyoklonik epilepsi ve spesifik aktivasyon modları tarafından tetiklenen epilepsiler bulunur.

(2) Kolay farmakolojik kontrol ve spontan remisyon olasılığı ile iyi prognoz (yaklaşık% 30-40); Bunlar arasında infantil absans epilepsisi, spesifik koşullara sekonder jeneralize tonik klonik nöbetleri olan epilepsiler ve bazı fokal epilepsiler bulunur.

(3) İlaça bağlı prognoz (yaklaşık% 10-20), nöbetlerin ilaçlara yanıt verebildiği, ancak tedavinin kesilmesinden sonra nüksetme eğiliminde olduğu; bunlar juvenil miyoklonik epilepsiyi ve çoğu fokal epilepsiyi (semptomatik veya kriptojenik) içerir. Ancak bu, kötü prognoza sahip olanların bir alt grubu da olabilir(129).

(4) Yoğun tedaviye rağmen nöbetlerin tekrarlama eğiliminde olduğu kötü prognoz (yaklaşık% 20); Bunlar, doğuştan nörolojik kusurlarla ilişkili epilepsileri, ilerleyen nörolojik bozuklukları ve bazı semptomatik veya kriptojenik fokal epilepsileri içerir. Epilepsinin uzun vadeli sonuçları epilepsi sendromuna göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir ancak yenidoğan veya infantil ensefalopati ile başvuran hastalar sıklıkla erken ölüme veya kötü bir nörolojik sonuca yol açan yıkıcı bir seyir izlemektedir(130).

2.8. Epileptik Ensefalopati Tedavi

Nöbet veya epilepsi teşhisini koyulduğunda, bir sonraki adım en iyi tedavi şeklini seçmektir. Nöbeti önleyici ilaçlar, cerrahi, ketojenik diyet, tamamlayıcı tedaviler veya vagus sinir stimülasyonu denenebilir. Tedavinin amacı, daha fazla nöbeti önlemek, yan etkilerden kaçınmak ve hastaların aktif yaşam sürmelerini sağlamaktır. Epilepsi konusunda özellikle son dönemde epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu, fokal ilaç enjeksiyonları, hücre transplantasyonları ve genetik alanlarında önemli ilerlemeler kaydedilmektedir(131). EE'ye neden olan genlerin keşfiyle, her bir genetik mutasyonun patofizyolojisi aydınlatılmaya

çalışılmıştır. Genetik tanının nihai amacı hedefe yönelik tedavidir. Bununla birlikte, bilinen genetik mutasyonlara yönelik mevcut tedaviler, SCL2A1 için ketojenik diyet, KCNQ2 için retigabin, GRIN2A veya GRIN2B için memantin ve KCNT1 için kinidin gibi birkaç genle sınırlıdır(122,132–137).

2.8.1. Anti Epileptik İlaçlar

Gowers'in 1881 yılında epileptik süreci tanımladığı “her atak, sinir elemanlarının dengesizliğini artırarak bir başkasının oluşumunu kolaylaştırır” ifadesi “nöbetler nöbetleri doğurur” ifadesinde ölümsüzleştirilmiştir(138). Bu nedenle ve ilk provoke edilmemiş nöbeti takiben % 100'e yakın bir nöks riskini düşündüren metodolojik olarak yetersiz gözlemler nedeniyle, ilk nöbetlerin tedavisi konusunda önemli endişeler vardı. İlk ve tek nöbet olsa da nöbetin tekrarlayacağı ve kısa süreli de olsa beyne zarar vererek dirençli hale gelme ihtimali olduğu düşüncesi nedeni ile ilk kez geçirilen nöbette dahi hastalara anti-epileptik tedavi başlanması önerilirdi(139). Bugün edinilen bilgiler geçmişteki bu varsayımların geçersiz olduğunu, ek hastalığı olmayan çocuklarda geçirilen tek nöbetin yeni nöbet oluşumunu tetiklemeyeceğini göstermektedir(140).

Tek nöbetin epilepsi olmadığını gösteren çalışmalar ışığında, epilepsi tanısı konulmadan önce gereksiz tetkik ve tedavilerin önüne geçebilmek için ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile dikkatli bir ayırıcı tanı yapılması çok önemlidir. Hastadan veya atağı gören kişiden alınan, nöbet başlangıcındaki duygu durum, semptomlar, nöbetin süresi, nöbeti tetikleyen faktörler, nöbet semiyolojisi, postiktal dönem, aile öyküsünü sorgulayan ayrıntılı anamnez çok değerlidir. Senkop, katılma atakları, uyku bozuklukları, parasomniler, tikler ve diğer hareket bozuklukları başta olmak üzere dikkatli bir ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Amerikan Nöroloji Akademisi(AAN)nin yayınlamış olduğu klavuzlara göre ilk nöbetle gelen tekrarlama riskinin belirlenmesinde ve hastada sendrom tanımlamasında öneri düzeyindeki tek inceleme yöntemi EEG'dir(141). İlk nöbetten sonraki 24-48 saat içinde yapılan, hiperventilasyon ve fotik stimülasyon gibi aktivasyon yöntemlerinin uygulandığı ve uyku-uyanıklık periyodlarını içeren EEG incelemesinin tanısallığı daha fazladır. EEG'de interiktal diken, fokal diken varlığı tekrarlama riskini arttıran faktörlerdir(142).

Bu değerlendirmeler ışığında hastaya uygun tedavi gerekli dozda başlanılmalıdır(143). Uzun süreli ve devamlılık gerektiren bir süreç olan epilepsi tedavisinde amaç artmış nöron uyarılabilirliğinin kontrol altına alınmasıdır. Tedavi şekilleri arasında medikal tedavi, cerrahi tedavi ve ketojenik diyet sayılabilir. Medikal tedavide amaç vücuda zarar vermeden nöbet gelişimini engellemektir. AEİ seçiminde hastanın yaşı, komorbid durumlar ve tekrarlama olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır(144). Etiyolojik açıdan benzer hastalarda genetik faktörler sorgulanmalıdır(145). Tek nöbetten hemen sonra risk gruplandırması yapılmalı, tekrarlama riski yüksek olan hastalara ilaç başlanılmalıdır(146). Yüksek risk grubundaki hastaları EEG'de epileptik bulgusu olanlar, kompleks fokal nöbet geçiren hastalar, ciddi nörolojik patolojisi bulunanlar olarak sıralayabiliriz. Tekrarlama olasılığı düşük olanları ise nörolojik muayenesi normal olanlar, EEG'de epileptik aktivite görülmeyenler, JTK nöbet geçirenler olarak sıralayabiliriz.

Tedavi başlanması planlanan epilepsi hastalarına hastalık ve yaşam tarzı hakkında ayrıntılı bilgi verilmeli, ilacın etkinliğe ulaşacağı süre ortalama belirtilmelidir. AEİ seçiminde esas yol gösterici hastanın öyküsüdür. Muayene bulguları, EEG ve görüntüleme saptanan patolojiler ise yardımcıdır. İlaç seçimi yaparken; nöbetin türü, hasta yaşı, diğer sistemik hastalık varlığı, sosyo-ekonomik koşullar, kullanım şekli ve yan etkileri dikkate alınmalıdır. AEİ, birçok nöbet türüne etkili olmalı, etkilerine tolerans gelişmemeli, emilimi ve dağılımı hızlı, yarılanma ömrü uzun olmalı, diğer AEİ'lar ile etkileşime girmemeli, günlük dozu bir veya iki eşit doza bölünerek alınabilmeli, teratojenik etkisi olmamalı, anne sütüne geçmemeli, yan etkisi olmamalı ve piyasa fiyatı makul olmalıdır (147).

İlk bulunan AEİ fenobarbitaldir (FB). Takip eden yıllarda fenitoin (FT), etosüksimid (ETH), karbamazepin (CBZ), valproik asit (VPA) ve benzodiazepinler bulunmuştur. Son yıllarda ise vigabatrin (VGB), lamotrijin (LTG), topiramat (TPM), felbamat (FLB), gabapentin (GBP), pregabalin, tiagabin (TGB), zonisamid, levetirasetam (LEV), okskarbazepin (OXC) gibi AEİ bulunmuştur(147,148).

Antiepileptik ilaçlar etki mekanizmasına göre aşağıdaki gibi gruplandırılabilir:

Voltaj bağımlı sodyum kanalları üzerinden etki edenler: CBZ, FT, LTG

Kalsiyum kanalları üzerinden etki edenler: ETH

GABA üzerinden etki edenler: FB, GBP, TGB, VGB

Birden çok mekanizma ile etki edenler: VPA, TPM, FLB

Antiepileptik ilaçlar , başlangıç dozları, etkili olduğu nöbet tipleri, etki mekanizmaları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Antiepileptik ilaçlar ve etkili olduğu nöbet tipleri

İlaçlar	Doz	Nöbet Tipi	Mekanizma
Karbamazepin	10-35mg/kg/gün, 2 dozda	Basit ve kompleks parsiyel nöbet, jeneralize konvülsiyon	Voltaj bağımlı Na kanallarını engellemek
Fenitoin	Yükleme 20mg/kg; idame 5-7mg/kg/gün, 2 dozda	Basit yada kompleks parsiyel nöbet, Jeneralize konvülsiyonlar, status epileptikus	Voltaj bağımlı Na kanallarını engellemek
Lamotrigin	1-15mg/kg/gün, 2 dozda	Basit ve kompleks parsiyel nöbet, absans, miyoklonik nöbet, Lennox-Gastaut sendromu, infantil spazm	Voltaj bağımlı Na kanal blokajı, Ca kanal blokajı ve eksitator nörotransmitter salınımını inhibe etmek
Okskarbazepin	20-50 mg/kg/gün,	Basit ve kompleks	Voltaj bağımlı Na ve

	2 dozda	parsiyel nöbet, birincil ve ikincil jeneralize tonik-klonik nöbet	Ca kanallarını engellemek
Benzodiazepin	<u>Diazepam</u> : 0,25- 1,5mg/kg, 2-3 doz oral <u>Klonazepam</u> : 0,03- 0,2mg/kg/gün, 2-3 dozda <u>Klobazam</u> : 0,3- 1,2mg/kg/gün, 2 dozda	<u>Lorazepam ve diazepam</u> status epileptikus tedavisinde, <u>Klonazepam</u> Lennox- Gestaut Sendromu, absans, myoklonik ve atonik nöbetlerde, <u>Klobazam</u> kompleks fokal nöbetler tedavisinde	GABA'ya bağlanarak klor kanallarının açılmasını sağlamak ve GABA miktarını arttırmak
Valproat	20-60mg/kg/gün, 2 dozda	Jeneralize ve parsiyel tonik-klonik nöbet, Absans nöbet, miyoklonik nöbet, juvenil miyoklonik epilepsi, uyanmada grand mal epilepsisi, fotosensitif epilepsi, febril konvülsiyon, West sendromu, yenidoğan nöbeti	GABA metabolizmasını engellemek, GABA yıkımı azaltmak, kimyasal olarak GABA benzeri olmasıyla GABA geri emilimini azaltarak postsinaptik etkinliği arttırmak, eksitator ajan olan aspartatın seviyesini azaltıp, inhibitör olan glisinini arttırmak, voltaj bağımlı Na kanal blokajı ve Ca bağımlı K kanal aktivasyonu yapmak
Fenobarbital	yükleme 20mg/kg, idame 5-8mg/kg/gün, 2 dozda	Jeneralize ve parsiyel nöbet, febril konvülsiyon, yenidoğan nöbetleri	GABA reseptörleri üzerinden inhibitör nörotransmisyonu potansiyalize etmek. glutamatın etkisini azaltarak eksitator etkinliği azaltmak
Topiramat	3-9mg/kg/gün, 2 dozda	Tedaviye dirençli parsiyel ve primer jeneralize epilepsi, Lennox-Gastaut sendromu, parsiyel ve sekonder jeneralize nöbet,	voltaj bağımlı Ca ve Na kanallarını bloke etmek, glutamatın AMPA tipi reseptörlerini bloke etmek.

		infantil spazm	
Etosüksimid	20-60mg/kg/gün, 2-3 dozda	Absans ve miyoklonik nöbet	Voltaj bağımlı Ca kanallarında akımı azaltmak
Vigabatrin	50-100- 150mg/kg/gün, 2dozda	West sendromu, dirençli parsiyel epilepsi	GABA transaminaz enzimini geri dönüşümsüz inhibe etmek
Gabapentin	25-40mg/kg/gün, 3 dozda	Dirençli kompleks fokal nöbet, sekonder jeneralize nöbet	GABA salımını modüle etmek.
Tiagabin	4-32mg/gün, 2-4 dozda (>12y)	Basit ve kompleks fokal nöbet sekonder, jeneralize tonik-klonik nöbet, infantil spazm	GABA'nın hücre içine geçişini inhibe etmek
Levatisetam	20-60mg/kg/gün, 2dozda	dirençli parsiyel nöbet, semptomatik ve idiyopatik jeneralize konvulsif nöbet	Voltaj bağımlı CA kanal blokajı
Primidon	10-25mg/kg/gün, 2 dozda	jeneralize ve parsiyel nöbet	GABA reseptör aktivasyonu
Zonisamid	100-200mg/gün, 2 dozda (>12yaş)	Parsiyel nöbet, jeneralize tonik-klonik nöbet, absans nöbet, miyoklonik nöbet	Voltaj bağımlı Na kanal blokajı
Pregabalin	3,5-14mg/kg/gün, 2-3 dozda	(sekonder jeneralize) parsiyel nöbetler	
Felbamat		diğer ilaçlara cevap vermeyen parsiyel tip ve sekonder olarak jeneralize olan epilepsi, Lennox-Gastaut sendromu	

AEİ uygulamasına yanıt vermeyen bazı hastalarda intravenöz immunglobulin (IVIG), prednisolon gibi tedavi seçenekleri de kullanılabilir.

Epilepsi tedavisinde AEİ seçimi büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle hastanın öyküsü, nöbetin türü, hasta yaşı, diğer sistemik hastalık varlığı, sosyo-ekonomik koşullar dikkate alınmalıdır. Bazı nöbet tipleri ile tedavisinde etkili olan AEİ'ler Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Nöbet Tedavisinde Kullanılan Antiepileptik İlaçlar (131)

Primer Jeneralized Tonik–Klonik Nöbetler	Basit Parsiyel, Kompleks Parsiyel ve Sekonder Jeneralize Nöbetler	Absans Nöbetler	Atipik Absans, Myoklonik, Atonik Nöbetler
İlk Seçenek Tedavi			
Valproik asit Lamotrijin Topiramet	Karbamazepin Fenitoin Okskarbazepin Valproik Asit	Valproik Asit Etosiksümid	Valproik asit Lamotrijin Topiramet
Alternatif Tedavi			
Zonisamid† Fenitoin Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Primidon Felbamat	Levetirasetam† Topiramet Tiagabin† Zonisamid† Gabapentin Fenobarbital Primidon Felbamat Vigabatrin Lakosamid Pregabalin Rufinamide	Lamotrijin Klonazepam	Klonazepam Felbamat
† : yardımcı tedavi olarak			

2.8.2. Ketojenik Diyet

Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte ketoz oluşturularak yükselen metabolitlerin antikonvülzan etki ettiği düşünülmektedir. Diyetin temel prensibi yağdan zengin, karbonhidrat ve proteinden fakirleştirme olarak özetlenebilir(149). Bu tedavi pirüvat dehidrogenaz enzim eksikliğinde ve glukoz taşıyıcı protein eksikliğinin öncelikli tedavisinde uygulanmaktadır. Ketojenik diyet, çeşitli epileptik ensefalopati sendromları için etkili bir terapötik seçenek olmakla birlikte farmakolojik tedavilere bir alternatif sunmaktadır. 333 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ketojenik diyet başlangıcından 3 ay sonra epileptik ensefalopatili 133 hastanın 65’inde nöbetlerin %90 azaldığını bildirmiştir(137).

2.8.3. Epilepsi Cerrahisi ve Vagal Sinir Stimülasyonu

AEİ ile remisyon sağlanamayan diffüz ve multifokal epilepsili çocuklarda palyatif cerrahi işlemler yapılabilir. Palyatif prosedürler korpus kallozotomi ve vagal sinir stimülasyonunu içerir(150). Korpus kallostomi işlemi; dirençli epilepsisi olan ancak cerrahi öncesi değerlendirmede odak saptanamayan yada birden fazla epileptik odağı olan hastalara uygulanmaktadır. Böylece epileptik doku ortadan kaldırılmaz, ancak nöbet yayılımı engellenmiş olur. Lobektomi ise genellikle temporal ya da frontal loplara büyük kısmını kapsayan beyindeki bir lobun çıkarılmasıdır. Vagal sinir uyarımı (VSU), cerrahi işlem uygun olmadığında veya etkisiz kaldığında, ilaca dirençli epilepsinin nöbet sıklığını azaltmada etkili olduğu kanıtlanan bir nörostimülasyon tekniğidir(151).

2.9. Epileptik Ensefalopati Tanısı

Epilepsi tanısı nöbet tipi ve semiyoloji, elektroensefalogram (EEG), başlangıç yaşı, neden, aile öyküsü, görüntüleme çalışmaları, hızlandırıcı faktörler ve ek bilgiler dahil olmak üzere tüm verileri entegre ederek konulabilmektedir(152). Çocuklarda epilepsi, çeşitli etiyolojilere bağlıdır. Pek çok çocuk, "benzersiz bir epileptik durumu tanımlayan bir belirti ve semptom kompleksi" olarak tanımlanan spesifik bir elektroklinik sendroma sahiptir(5). Bu tür sendromlar, spesifik klinik nöbet tiplerini, EEG bulgularını, karakteristik klinik özellikleri (örn. başlangıç yaşı ve ilişkili nörolojik ve psikolojik bulgular) ve altta yatan patofizyolojik veya genetik mekanizmaları gösterir(20). Epilepsinin veya spesifik elektroklinik sendromun altta yatan nedenini belirlemek, onun doğal geçmişi ve en iyi tedavi seçeneklerini anlamak için kritik öneme sahiptir. Hastanın sahip olduğu spesifik klinik özellikler doğru şekilde tanımlandığında hem nedensel genetik sendrom hem de neden olan genetik defektler ortaya konulabilmektedir(153). Yeni nesil (ekzom ve genom tabanlı) dizileme teknolojileri, epileptik ensefalopatinin tek genli nedenlerinin tanımlanmasında önemli gelişmeler sağlamıştır(15).

Tez çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde klinik olarak erken epileptik ensefalopati ön tanısı konulan hastalar Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi)'e yönlendirilmiştir. Epileptik ensefalopati ön tanısı olan hastalardan moleküler genetik çalışmalar doğrultusunda periferik kan örnekleri alınarak, erken epileptik ensefalopati için tasarlanmış olan çoklu yeni nesil dizileme paneli çalışılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Varyant Analizi:

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde klinik olarak erken epileptik ensefalopati ön tanısı konulan hastalar Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi)'e yönlendirildi. Moleküler genetik çalışmalar amacıyla erken infantil epileptik ensefalopati (EİEE) ön tanısı ile Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi)'e yönlendirilen 37 hastanın periferik kan örnekleri toplandı. Toplanan 2 mL periferik kan örneklerinden 200 µL alınarak otomatize DNA izolasyon sistemi (QIASymphony, Qiagen, Almanya) aracılığıyla genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. İzole genomik DNA'ların konsantrasyon ölçümü ile kalite kontrolleri florometrik ölçüm cihazı (Qubit 3.0, ThermoFisher, ABD) kullanılarak yapıldı. Genetik materyal kalitesi ve miktarı yeterli olan örnekler ile çalışmaya devam edildi. Konsantrasyonu 10 ng/µL'den düşük örneklerin izolasyonları tekrarlanarak çalışmaya dahil edildi.

Yeni nesil dizileme (YND) iş akışı doğrultusunda öncelikle örneklerden fragmentasyon işlemi gerçekleştirilmiş olup genomik DNA'lar fragmanite edildi. DNA fragmanları spesifik moleküler barkodlarla işaretlenerek adaptör ligasyonu yapıldı. Manyetik boncuk aracılı pürifikasyon işlemi sonrası barkodlu örneklerden EİEE için tasarlanmış olan çoklu YND panelinde yer alan genlerin ekzonları ve ekzon-intron kavşaklarına özgü primerler ile PCR yöntemiyle hedef zenginleştirme gerçekleştirildi (Tablo 8). Hedef bölgelere özgü pürifikasyon işlemi tekrarlandı ve elde edilen amplikonlar, ikincil moleküler barkodları (Universal adaptör) de eklenerek kütüphane oluşturulmasına hazır hale getirildi. Boncuk aracılı son pürifikasyon işlemi sonrasında örnek kütüphanelerinden qPCR ile kalite ve miktar tayini yapılarak kütüphane havuzu oluşturuldu. Kütüphane havuzu MiSeq (Illumina, ABD) yeni nesil dizileme sistemine yüklenerek dizilendi.

Yeni nesil dizileme sonucunda 3 aşamalı kalite kontrolleri gerçekleştirildi: sekans kalite kontrolü, varyantların kalite kontrolü, varyantların biyoinformatik analizi. Sekans kalite kontrolü kapsamında toplam ürün miktarı ve filtreden geçen okuma sayısı; varyant kalite kontrolleri kapsamında ise tespit edilen varyantların okuma derinliği, çeşidi, frekansı, forward/reverse okuma sayısı, varyantın gen üzerindeki konumu ve kalite skoru değerlendirildi. Son olarak ise elde edilen veriler doğrultusunda varyantların klinik olarak anlamlılığını değerlendirilmek üzere biyoinformatik analizler gerçekleştirildi. Bu bağlamda, tespit edilen değişikliklerin her biri hastaların klinik bilgileri doğrultusunda uluslararası veri bankalarından da (Human Genome Mutation Database (HGMD), NCBI dbSNP database, PubMed ve hastalığa özgün veri kaynakları) faydalanılmış olup ACMG kılavuzu doğrultusunda varyantların patojenite sınıflandırması yapıldı. Daha önce tespit edilmemiş ya da klinik önemi bilinmeyen varyantların olası etkisi (patojenikten benigne kadar geniş bir spektrumda) in-siliko analiz araçları (SIFT, B-SIFT, Polyphen-2, MutationTaster, BLOSUM, PROVEAN, CADD, DANN, GeneSplicer, PhyloP, MaxEntScan ve QCI Inferred Activation vb.) kullanılarak değerlendirildi.

Tablo 8. EIEE çoklu gen paneli genleri, biyoinformatik analizlerde kullanılan transkriptleri ve genlerin kalıtım paternleri

Gen Adı	Transkript ID	Kalıtım Paterni	Gen Adı	Transkript ID	Kalıtım Paterni
AARS	XM_005255813.1	OR	KCNQ2	XM_005260204.1	OD
ALG13	NM_001039210.3	X	MDH2	XM_005250350.1	OR
AP3B2	NM_001278511.1	OR	NECAP1	NM_015509.3	OR
ARHGEF9	XM_005262250.1	X	PCDH19	NM_020766.2	X
ARV1	NM_022786.1	OR	PIGA	NM_020473.3	X
ARX	NM_139058.2	X	PLCB1	NM_015192.3	OR
CACNA1A	NM_001127221.1	OD	PNKP	NM_007254.3	OR
CAD	NM_004341.3	OR	SCN1A	NM_001165963.1	OD
CDKL5	NM_003159.2	X	SCN1B	XM_005259145.1	OR
DNM1	XM_005251770.1	OD	SCN2A	XM_005246750.1	OD
DOCK7	NM_001272001.1	OR	SCN8A	XM_005269075.1	OD
EEF1A2	NM_001958.3	OD	SCN9A	NM_002977.3	OD
FGF12	XM_005247227.1	OD	SIK1	NM_173354.3	OD
FRRS1L	NM_014334.2	OR	SLC12A5	NM_001134771.1	OR
GABRA1	NM_000806.5	OD	SLC13A5	XM_005256613.1	OR
GABRB1	NM_000812.3	OD	SLC25A12	NM_003705.4	OR
GABRB3	NM_001191321.2	OD	SLC35A2	NM_005660.1	X
GNAO1	NM_138736.2	OD	SPTAN1	NM_001195532.1	OD
GRIN2B	XM_005253351.1	OD	ST3GAL3	NM_001270466.1	OR
GRIN2D	NM_000836.2	OD	STXBP1	XM_005252146.1	OD
GUF1	NM_021927.2	OR	SYNJ1	XM_005261075.1	OR
HCN1	NM_021072.3	OD	SZT2	NM_015284.3	OR
HNRNPU	NM_031844.2	OD	TBC1D24	XM_005255449.1	OR
ITPA	NM_001267623.1	OR	UBA5	NM_198329.2	OR
KCNA2	XM_005270842.1	OD	WWOX	XM_005255980.1	OR
KCNB1	NM_004975.2	OD			

3.2 Verilerin Toplanması:

ÇÜTF Balcalı Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran ve erken epileptik ensefalopati düşünülen hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, akrabalık, ilk nöbet yaşı, başvuru yaşı, nöbet sıklığı, nöbet tipi, nöbet tedavisi, EEG, MR görüntüleme, nörolojik anormallik, mental retardasyon, fizik muayene bulguları, tedaviye yanıt bilgileri toplandı. Çalışmaya alınan hastaların tümünde ebeveynlerinden alınmış yazılı aydınlatılmış onam izni bulunmaktadır. Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (ÇÜTF GOKAEK 2019/84).

3.3 İstatistiksel Analiz :

Hasta verileri Excel programına kayıt edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran) kullanıldı. Tablolar ve çizimler yüzde cinsinden (%) hesaplanarak hazırlandı.

4. BULGULAR

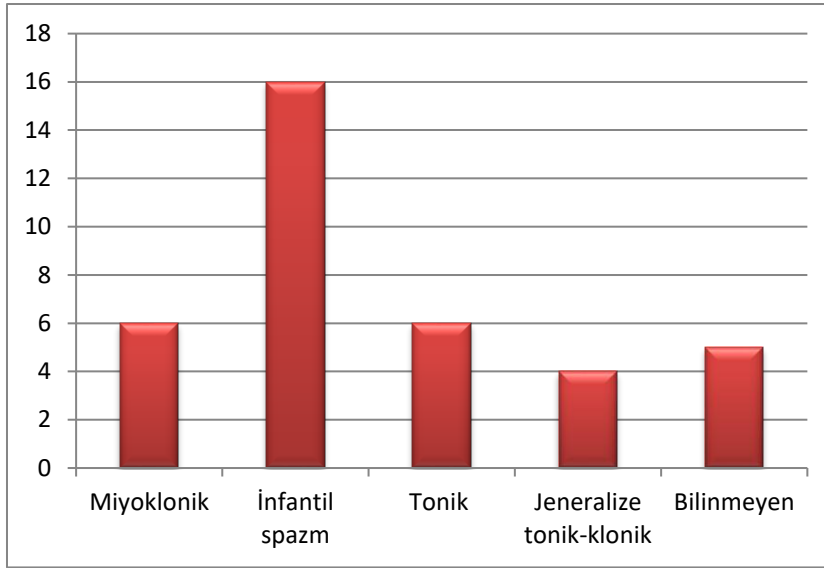
Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve klinik olarak epileptik ensefalopati düşünülen 37 hasta dahil edildi.

Çalışmada yer alan hastaların 17'si (%45,9) erkek, 20'si (%54,1) kız hastaydı. Hastaların nöbet başlangıç yaşı ortalama 3,5 aylıktı. Nöbet yaşı en düşük 1 günlük, en yüksek 18 aylıktı. Hastaların 19'unda(%51,4) anne-baba arasında akrabalık vardı. 37 hastanın 32 sinde aile nöbet sıklığı ile ilgili net bilgi verebildi, 5 hastanın nöbet sıklığı aile tarafından net tarif edilemedi. 30 hastanın (%81,1) nöbet sıklığı haftada 1 den fazlaydı, 2 hastanın (%5,4) nöbet sıklığı haftada 1 den azdı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 9' da özetlenmiştir.

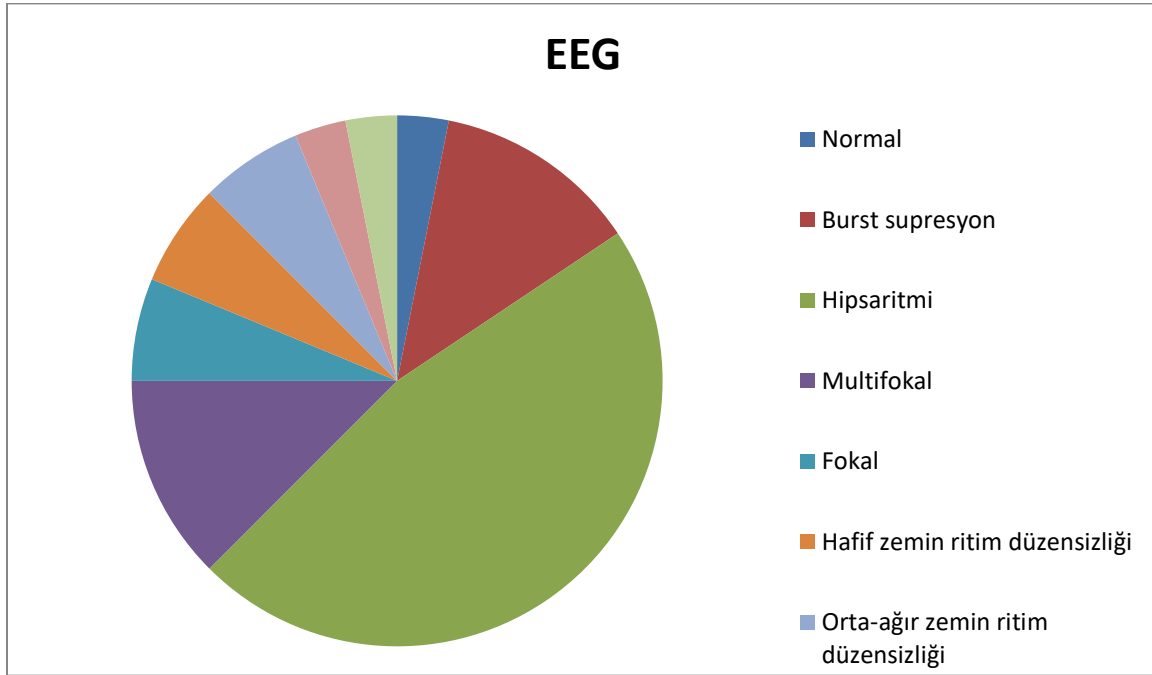
Tablo 9. Epileptik ensefalopati düşünülen olguların demografik özellikleri

	n: 37 (%)
<u>Cinsiyet</u>	
Kız	20 (%54,1)
Erkek	17 (%45,9)
<u>Akrabalık</u>	
Var	19 (%51,4)
Yok	18 (%48,6)
<u>Nöbet başlangıç yaşı</u>	
Ortalama $\pm$ SS	4,6 $\pm$ 3,98 (ay)
Min imum – maksimum	0,03 – 18
Median	3,5
<u>Nöbet sıklığı</u>	
Haftada 1'den az	2 (%5,4)
Haftada 1'den fazla	30 (%81,1)
Bilinmiyor	5 (%13,5)
SS: standart sapma	

37 hastanın 32 sinde aile nöbet şeklini tarif edebildi veya videosunu çekti, geriye kalan 5 hastanın nöbet şekli aile tarafından net tarif edilemedi. İnfanıl spazm 32 hastanın 16'sında (%50) görülerek en sık nöbet tipi oldu. Myoklonik ve tonik nöbetler 6'şar hastada (%16,2) görülerek ikinci sık nöbet tipi oldular. En sık EEG bulgusu 15 hasta (%40,5) ile hipsaritmî şeklindeydi. 37 hastanın sadece 1'inde (% 2,7) EEG normaldi. Hastaların nöbet tipi ve EEG bulguları Çizim 2 ve 3 de gösterilmiştir.



Çizim 2. Nöbet tiplerine göre hastaların dağılımı



Çizim 3. EEG bulgularının hastalara göre dağılımı

37 hastanın 4'ünün MR görüntülemesi yapılamadı. Geriye kalan 33 hastanın 13'ünde (%39,4) MR bulguları normalken, 20 hastada (%60,6) MR'da anormal bulgular tespit edildi. Anormal MR bulgusu olan 20 hastanın, 8 inde (%40) corpus callosum agenezisi/hipogenezisi vardı. Hastaların 28'inde (%75,7) nörolojik anormallik tespit edildi. Hastaların 28'inde (%75,7) mental retardasyon vardı.

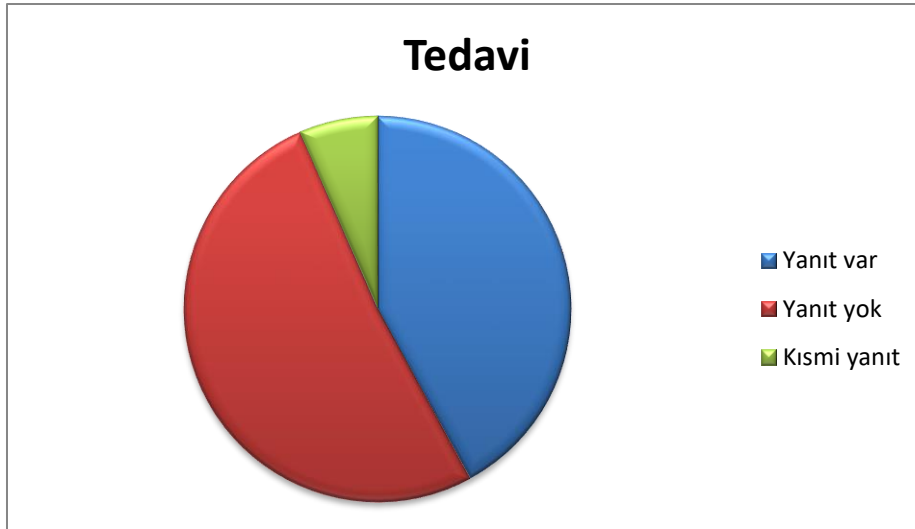
Hastaların fizik muayene bulguları incelendiğinde, yaşı uygun olmayan hastalar olmakla beraber 17 hasta(%45,9) başını tutamıyordu, 15 hastada (%40,5) baş tutma vardı. Hastaların 22'si(%59,5) hipotonikti. 17 hastada (%45,9) göz takibi yoktu, 5 hastada(%13,5) zayıftı. Hastaların 11'inde (%29,7) göz takibi vardı. 29 hasta (%78,4) kelime söyleyemiyordu. 37 hastanın 4'ünün yaşı oturma için uygun değildi. Geriye kalan hastaların 17si(%45,9)

oturamıyordu, 6 hasta(%16,2) destekle, 10 hasta(%27) desteksiz oturuyordu. Yürüme, yaşı uygun olan hastaların sadece 4'ünde (%10,8) vardı. Hastaların 24'ünde (%64,9) DTR alınıyordu, hastaların 6'sında (%16,2) patolojik refleks mevcuttu. Fizik muayene bulguları Tablo 10' da özetlenmiştir.

Tablo 10. Fizik muayene bulguları

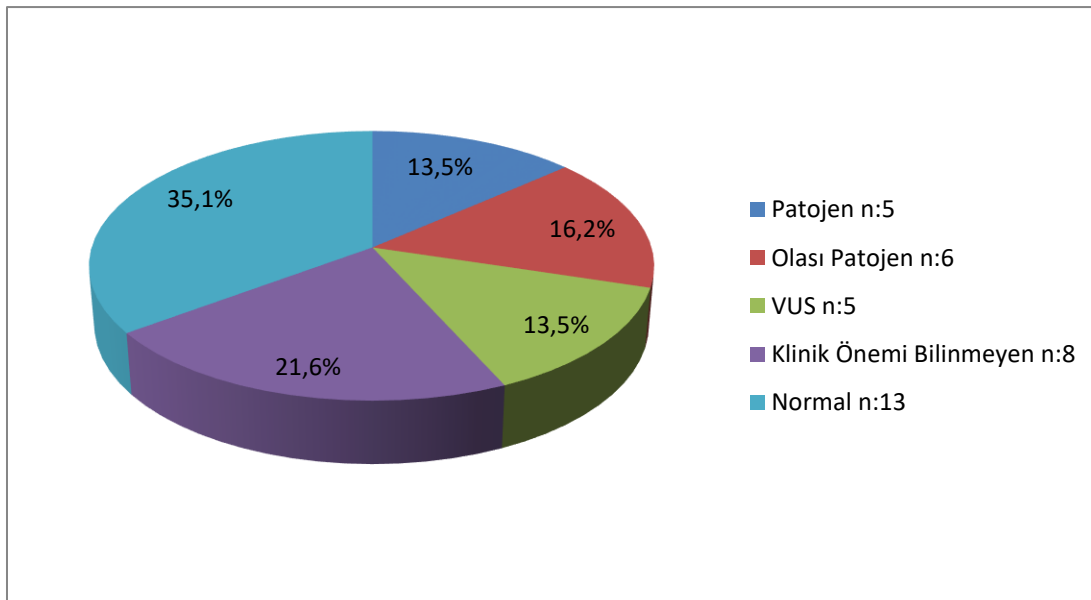
	n: 37 (%)
<u>Baş tutma</u>	
Var	17 (%45,9)
Yok	15 (%40,5)
Yaşı uygun değil	5 (%13,6)
<u>Hipotoni</u>	
Var	22 (%59,5)
Yok	15 (%40,5)
<u>Göz takibi</u>	
Var	11 (%29,7)
Yok	17 (%45,9)
Zayıf	5 (%13,6)
<u>Oturma</u>	
Var (destekli+desteksiz)	6 + 10 (%16,2 + %27)
Yok	17 (%45,9)
Yaşı uygun değil	4 (%10,8)
<u>Yürüme</u>	
Var	4 (%10,8)
Yok	29 (%78,4)
Yaşı uygun değil	4 (%10,8)
<u>DTR</u>	
Var	26 (%70,2)
Yok	7 (%18,9)
Canlı	4 (%10,8)
<u>Patolojik refleks</u>	
Var	6 (%16,2)
Yok	31 (%83,7)

Hastaların 36'sı (%97,3) nöbet tedavisi için çoklu ilaç kullanıyordu. Hastalardan 9'ünde (%24,3) tedavi ile nöbet kontrolü sağlanmıştı, hastaların 13'ünde (%35,1) nöbet sıklığı azalırken geriye kalan 15 hasta(%40,5) tedaviye yanıtızsıydı. Çizim 4'de tedaviye yanıt özetlenmiştir.



Çizim 4. Tedaviye yanıt durumu

Hastaların ön tanıları Erken Başlangıçlı Epileptik Ensefalopati (n=13), West sendromu (n=18), Ohtahara sendromu (n=2), erken myoklonik epilepsi (n=2), ESES (n=1) şeklindeydi. Yeni nesil dizileme yöntemiyle çalışılan hedefli gen panelinden elde edilen veriler çeşitli yazılımlar, segregasyon analizleri ve in silico tahmin araçlarıyla tanımlandı. 37 hastanın 13'ünde(%35,1) mutasyon tespit edilmedi. Hastaların 5'inde (%13,5) patojenik varyant tespit edildi. 6(%16,2) hastada olası patojen, 5 (%13,5) hastada patojenitesi kesin olmayan varyant (VUS) tespit edildi. Yeniden analiz edilen VUS varyantların tamamında sınıflandırma değişmedi. Toplamda 16 hastada nedensel varyant (patojenik,olası patojenik ve VUS) tespit edildi. 8 hastada klinik önemi bilinmeyen mutasyon tespit edildi. Hastalarda tespit edilen varyant türleri Çizim 5'de gösterilmiştir.

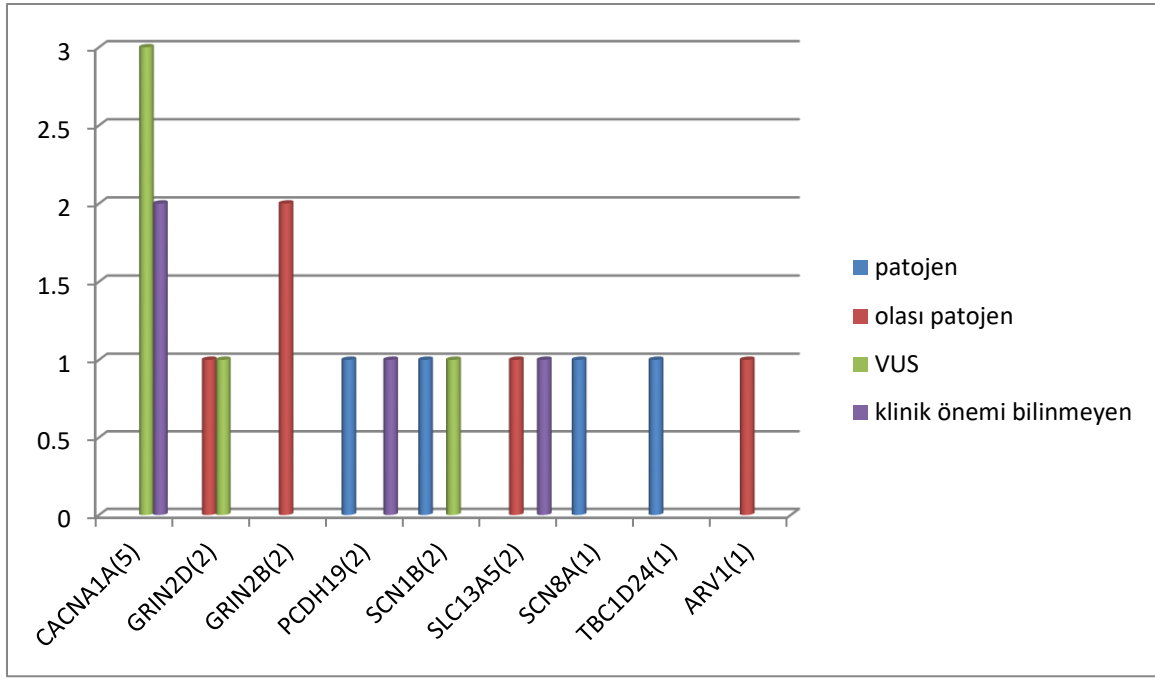


Çizim 5. Hastalarda bulunan varyant türleri

Mutasyon tespit edilen hastaların bazılarında birden fazla mutasyon mevcuttu(24 hastada toplam 34 mutasyon). 5 hasta (%10,6) ile en sık CACNA1A geninde mutasyon tespit edildi. Tespit edilen mutasyonların 3 tanesi VUS, 2 tanesi klinik önemi bilinmeyen mutasyondur. GRIN2D geninde 1 olası patojen 1 VUS varyantı tespit edildi. GRIN2B geninde 2 olası patojen tespit edildi. PCDH19 geninde 1 patojen 1 klinik önemi bilinmeyen mutasyon mevcuttu. SCN1B geninde 1 patojenik 1 VUS varyantı tespit edildi. SLC13A5 geninde 1 olası patojen 1 klinik önemi bilinmeyen mutasyon tespit edildi. SCN8A geninde 1 patojenik mutasyon, TBC1D24 geninde 1 patojenik mutasyon tespit edildi. ARV1 geninde 1 olası patojen mevcuttu. Diğer tespit edilen mutasyonlar klinik önemi bilinmeyen mutasyonlardı. Hastalarda tespit edilen mutasyonların dağılımı Tablo 11’de, varyant türlerinin genlere göre dağılımı Çizim 6’da gösterilmiştir.

Tablo 11. Tespit edilen genetik mutasyonların dağılımı

Gen	n	%
AARS	2	4,3
ALG13	1	2,1
ARV1	1	2,1
CACNA1A	5	10,6
DOCK7	2	4,3
GABRA1	1	2,1
GRIN2B	2	4,3
GRIN2D	2	4,3
ITPA	1	2,1
KCNB1	1	2,1
MDH2	1	2,1
Normal	13	27,7
NECAP1	1	2,1
PCDH19	2	4,3
SCN1B	2	4,3
SCN2A	1	2,1
SCN8A	1	2,1
SIK1	2	4,3
SLC12A5	1	2,1
SLC13A5	2	4,3
SPTAN1	2	4,3
TBC1D24	1	2,1
Toplam	47	100



Çizim 6. Varyant türlerinin genlere göre dağılımı

Bu tez çalışmasında, hedefli gen paneli analizinin erken başlangıçlı epileptik ensefalopati hastalarındaki tanısal değeri %29,7 (P,OP) ve %43,2 (P,OP ve VUS) bulundu. Hesaplanan tanısal değerler Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastalarda Hedefli Gen Paneli Analizleriyle Elde Edilen Tanısal Değerler

Patojenik/ Olası Patojenik n:11	Tanısal Değer %29,7
Patojenik/ Olası Patojenik/VUS n:16	Tanısal Değer %43,2

5. TARTIŞMA

Epileptik ensefalopatiler, epileptik aktiviteye bağlı refrakter nöbetler ve bilişsel gerileme ile karakterize yıkıcı epilepsi grubudur ve kötü bir prognoz taşımaktadır (154). EBEE, Ohtahara sendromu dahil olmak üzere erken bebeklik dönemi ve kısmi bebeklik nöbetleri de dahil olmak üzere, gelişim bozuklukları ve erken dönemde başlayan nöbetler ile karakterize bir grup epileptik ensefalopatidir (155). Erken başlangıçlı epileptik ensefalopatilerin genetik ve fenotipik heterojenitesi; tedaviden istenen sonucun alınamamasına ve hastaların ilaca dirençli hale gelebilmelerine neden olmaktadır. En etkin tedavinin sağlanabilmesi için hastalığa neden olan mutasyonun tanımlanması gerekmektedir. Klasik tanı yöntemlerinden Sanger dizileme, tek gende meydana gelen değişikliklerin saptanmasında kullanılmaktadır. Fakat birden fazla genin sorumlu olduğu epileptik ensefalopatiler söz konusu olduğunda bu yöntem maliyetli ve zaman alıcı olabilmektedir. Sanger dizileme yerine EE'lerden sorumlu olduğu bilinen genlerin yer aldığı hedefli gen panelleri kullanarak nedensel mutasyonu tespit etmek, genotip-fenotip korelasyonu kurarak bulguları klinik bir çerçevede yorumlayabilmek daha olanaklıdır. Ayrıca hedefli gen paneli analizlerinin patojenik varyantı başarılı bir şekilde tanımlamasıyla; gereksiz invaziv işlemlerden kaçınmak, böylece maliyet ve zaman tasarrufu sağlamak ve gene özgü ilaç tedavisi almak mümkün olabilmektedir. Bu sebeplerden dolayı tez çalışmamızda, EE ile ilişkili 51 genden oluşan hedefli gen paneli analizinin EBEE tanılı 37 hastada tanısal değerini, fenotip-genotip ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Bu retrospektif tez çalışmasında, 5 hastada patojenik, 6 hastada olası patojenik ve 5 hastada VUS varyant belirlendi. Bu çalışmada patojenik ve olası patojenik varyantların tanısal değeri % 29,7 tüm varyantların (P, OP, VUS) tanısal değeri %43,2 olarak belirlendi. Toplam 9 gende 14 farklı nedensel varyant tespit edildi.

Çalışmamızda varyantların saptandığı genler CACNA1A, GRIN2D, GRIN2B, PCDH19, SCN1B, SLC13A5, SCN8A, TBC1D24, ARV1'dir.

CACNA1A, SCN1B ve SCN8A'nın da yer aldığı iyon kanal genlerinin (SCN1A, SCN8A, SCN9A, SCN1B, CACNA1A ve KCNB1), EE'nin gelişiminde belirgin bir rol oynadığı ve bugüne kadar 600'den fazla varyant tanımlandığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada iyon kanalı genlerinin (8/24) en yaygın mutasyonları oluşturduğu gösterilmiştir (156) (Zhang ve diğ 2015). Çalışmamızda iyon kanalı genleri nedensel mutasyonların %37,5' unu (6/16) oluşturdu. Bu sonuç iyon kanallarının işlev bozukluğunun EBEE patogenezinde kritik rol oynadığını göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların %13,5'inde VUS varyantlar tespit edildi. Literatürde bu varyantlar, mutasyonun nispeten daha az genetik hasar verici olması, hastada daha hafif bir fenotipe ve eksik penetrasyona sahip olmasıyla ilişkilendirilmiştir (117). Ayrıca Oates ve diğ (157) VUS varyantları, yetersiz biyoinformatik bilgi, fonksiyonel veri eksikliği, eksik penetrans ve yetersiz klinik bilgi nedeniyle genotip-fenotip korelasyonunun kurulamaması olarak değerlendirmiştir. Bizim çalışmamızda saptanan VUS oranının, kalıttaki eksik penetrans, gen-fonksiyon çalışması eksikliği, veritabanlarında bilgi azlığı ve etkilenmiş diğer aile üyelerinin eksikliği gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Epilepsi gen araştırmalarında, NGS tabanlı hedef dizileme stratejileri, de novo varyantlarının tespitini arttırmaktadır (158). Yapılan bir çalışmada EE'li 89 hastada, patojenik de novo mutasyonlar %

33.7 (30/89) oranında bildirilmiştir (159). Başka bir çalışmada, SCN1A geninde 4 varyant ve SCN8A geninde 6 varyantın de novo olduğu gösterilmiştir. SCN8A'daki de novo yanlış anlamlı mutasyonların, gelişimsel gecikmeyle seyreden erken başlangıçlı nöbetlerin yeni bilinen bir nedeni olduğu bildirilmiştir (160). Çalışmamızda hastaların %56'sında nedensel bir varyant tespit edilmedi. Bu grubun genetik altyapısından; mikrolelesyon-mikroduplikasyon varlığı, mutasyonun gen paneli dışındaki genlerde ya da 51 genin intronik bölgelerinde bulunması ve epigenetik mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hedefli gen paneliyle nedensel varyant belirlenemeyen EE'lerin tanısında ileri tetkik olarak mikrolelesyon-duplikasyon tespiti için a-CGH, dizileme için WES (Tüm Ekzom Dizileme) ve WGS (Tüm Genom Dizileme) yöntemi kullanılabilir. Fakat hedefli gen paneli, daha ucuz maliyetli olması, ekzom hedef bölgeleri içinde yer almayan veya zayıf kapsanan genomik bölgeleri de dizilemesi ve yalnızca fenotipik olarak ilgili genlerin dahil edilmesiyle tesadüfi bulguları azalttığı için WES analizine bir alternatiftir.

Hedefli epilepsi gen panelleri klinik çalışmalarda ve araştırmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Literatürde 35-265 genli hedefli EE panelleri ile ilgili çeşitli çalışmalar bildirilmiştir ve tanısal değerler % 10 ila % 48,5 arasındadır (116,161). En yüksek tanısal değer, 265 genin, Dravet, EBEE, rolandik epilepsi, miyoklonik-astatik epilepsi ve Lennox - Gastaut sendromu gibi çeşitli fenotiplere sahip 33 hastada, yeni nesil dizileme kullanılan çalışmada %48 olarak alınmıştır (162). Yapılan bir çalışmada 110 gen içeren panel kullanılarak taranan 339 klinik epilepsi hastasının varyant raporlarının retrospektif olarak incelenmesinde P ve OP varyantlar hastaların %18'inde, VUS varyantlar %6'sında saptanmıştır (163). 178 hastada 485 genin tarandığı bir başka çalışmada 59 hastada mutasyon tespit edilmiş ve tanısal değer %33 olarak bildirilmiştir (164). Kothur ve diğ (116), EE panelinde 105 hastada 71 gen taramışlar, 15 gende patojenik ve olası patojenik varyantlar belirlemişler ve tanısal değeri %28,5 olarak bildirilmişlerdir. En geniş hasta kohortunu içeren çalışma 8565 hastada gerçekleştirilmiştir. Burada 70 genin 22'sinde varyasyonlar tespit edilmiştir, tanısal değer %15,4 iken en çok SCN1A ve KCNQ2'de mutasyon bulunmuştur (120). İnatçı epilepsi, global gelişimsel gecikme ve bilişsel işlev bozukluğu gibi farklı fenotipleri içeren 110 hastadan oluşan bir çalışmada tanısal değer % 12,7 olarak bildirilmiştir (161). Görüldüğü gibi literatürde bildirilen tanısal değerlerdeki değişkenlik, panellerde bulunan gen sayısı, dizileme cihazının güvenilirliği, biyoinformatik analiz adımları için farklı yazılımlar, veritabanları kullanılması ve seçilen hastaların fenotip spektrumuyla açıklanabilir. Tanısal değerimizin literatürle benzerlik göstermesinde; gen paneli için yönlendirilen hastaların seçimi, hedef genlerin dizilenmesi, varyant filtreleme ve varyantı fenotiple ilişkilendirme gibi süreçlerin doğru yönetilmiş olmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu retrospektif tez çalışmasında, erken başlangıçlı epileptik ensefalopati tanılı 37 hastanın bilinen 51 EE geni içeren hedefli gen panelinde yeni nesil dizileme yöntemiyle çalışılması sonucu elde edilen varyantların tanısal değeri araştırıldı.

Çalışmamızda saptanan %29,7'lik (P,OP) ve % 43,2'lik (P,OP ve VUS) tanısal değer, erken başlangıçlı epileptik ensefalopatili hastalarının tanısında hedefli gen paneli analizlerinin kullanıldığı son çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Literatür bilgisi ışığında hedefli gen panelinin, EE'li çocuklarda erken genetik tanıyı mümkün kılan kapsamlı bir araştırma olduğunu öngörmekteyiz.

Genomik teknolojiadaki gelişmeler ve maliyetlerdeki azalma ile birlikte yeni nesil dizileme tabanlı gen panelleri rutin klinik uygulamalarda yerini almıştır. Hedefli gen paneli analizlerinin sağladığı avantajlar, epilepsi genetiğindeki ilerlemeyi de beraberinde getirmektedir. Erken başlangıçlı epileptik ensefalopati tanılı 50 hastada hedefli gen paneli analiziyle patojenik bir varyantın tanımlanması, genotip-fenotip korelasyonu kurmayı mümkün kılmaktadır. Bunun yanında prognozu, tedavi seçeneklerini ve genetik danışma sürecini de etkilemektedir.

Hedefli gen paneli çalışması sonucunda herhangi bir nedensel varyant bulunamayan fakat fetotipin genetik altyapıya bağlı olduğu düşünülen hastalarda mikrodelsiyon mikroduplikasyon tespitinde a-CGH, WES veya WGS gibi daha ileri testler uygulanabilir. Ayrıca bu çalışmalar, klinik ve genotipik kayıtlardaki bilgi birikimi, poligenik kalıtım ve spesifik katkı sağlayan epigenetik faktörler çerçevesinde genişletilebilir.

Çalışmamızda tanımlanan varyantların %13,5'ini oluşturan VUS'ların patojenitesini belirlemek için ileri fonksiyonel analizler ve etkilenmiş-etkilenmemiş diğer aile üyelerinde de mutasyon taraması önerilmektedir.

Hasta sayısının artırılmasıyla belirli bir genin fenotipik spektrumu genişletilebilir. Elde edilen veriler daha önce bildirilen vakalarla karşılaştırılabilir böylece varyant yorumlama kolaylaşabilir ve tanı değeri de daha yüksek olabilir. Bu nedenlerle gen paneli çalışmalarının tanısal değerini arttırmak için daha fazla sayıda ve fenotipik spektrumlu hastayı içine alacak şekilde genişletilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar:

1. Birbeck GL. Epilepsy care in developing countries: part I of II. *Epilepsy Curr.* 2010 Jul;10(4):75–9.
2. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia.* 2011 Sep;52 Suppl 7:2–26.
3. Brodie MJ. Management strategies for refractory localization-related seizures. *Epilepsia.* 2001;42 Suppl 3:27–30.
4. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:125–32.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010 Apr;51(4):676–85.
6. Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2003 Jul;29(1):46–52.
7. Helbig I. New technologies in molecular genetics: the impact on epilepsy research. *Prog Brain Res.* 2014;213:253–78.
8. Aktin E. Epilepsinin Tarihçesi. 1965. p. 57–65.
9. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav EB.* 2010 Jan;17(1):103–8.
10. Ozer IJ. Images of epilepsy in literature. *Epilepsia.* 1991 Dec;32(6):798–809.
11. Eşkazan E. Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. *Epilepsi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. p. 3–13.
12. Adams RD. Epilepsy and Other Seizure Disorders. *Principles of Neurology.* 1989. p. 258.
13. Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001 Jun;42(6):796–803.
14. Pearl PL. Epilepsy Syndromes in Childhood: Contin Lifelong Learn Neurol. 2018 Feb;24(1):186–209.
15. Hussain SA. Epileptic Encephalopathies: Contin Lifelong Learn Neurol. 2018 Feb;24(1):171–85.
16. Holmes GL, Ben-Ari Y. The Neurobiology and Consequences of Epilepsy in the Developing Brain. *Pediatr Res.* 2001 Mar;49(3):320–5.
17. Rho JM. Basic Science Behind the Catastrophic Epilepsies. *Epilepsia.* 2004 Jul;45(s5):5–11.
18. Lado FA, Rubboli G, Capovilla P, Avanzini G, Moshé SL. Pathophysiology of epileptic encephalopathies. *Epilepsia.* 2013 Nov;54:6–13.

19. Lee EH. Epilepsy syndromes during the first year of life and the usefulness of an epilepsy gene panel. *Korean J Pediatr.* 2018;61(4):101.
20. Wirrell E. Infantile, Childhood, and Adolescent Epilepsies: Contin Lifelong Learn Neurol. 2016 Feb;22(1, Epilepsy):60–93.
21. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Lüders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology.* 2001 Dec 11;57(11):2022–8.
22. Fisher RS, Cross JH, D’Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia.* 2017;58(4):531–42.
23. Dulac OJ, Chiron C. Malignant epileptic encephalopathies in children. *Baillieres Clin Neurol.* 1996 Dec;5(4):765–81.
24. West Syndrome and other Infantile Epileptic Encephalopathies. Proceedings of an International Symposium. Tokyo, Japan, February 9-11, 2001. *Brain Dev.* 2001 Nov;23(7):441–769.
25. Dulac O. Epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2001;42 Suppl 3:23–6.
26. Blume WT. Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 2001 Dec;3(4):183–96.
27. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2003 Dec;20(6):449–61.
28. Nabbout R, Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2003 Dec;20(6):393–7.
29. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2003 Dec;20(6):398–407.
30. Tharp BR. Epileptic encephalopathies and their relationship to developmental disorders: do spikes cause autism? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10(2):132–4.
31. Ohtahara S, Yamatogi Y. Early Epileptic Encephalopathies. *Epilepsy in Children.* Wallace SJ, Farrell K. London; 2004. p. 133–41.
32. Blume WT. Lennox-Gastaut syndrome: potential mechanisms of cognitive regression. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10(2):150–3.
33. Shields WD. Diagnosis of infantile spasms, Lennox-Gastaut syndrome, and progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2004;45 Suppl 5:2–4.
34. Deonna T. Early Epileptic Encephalopathies. *Epilepsy in Children.* Wallace SJ, Farrell K. London; 2004. p. 250–6.
35. Swann JW. The effects of seizures on the connectivity and circuitry of the developing brain. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10(2):96–100.
36. Holmes GL. Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10(2):101–5.

37. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2003 Dec;20(6):426–41.
38. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile Epileptic Encephalopathy with Hypsarrhythmia (Infantile Spasms/West Syndrome): *J Clin Neurophysiol.* 2003 Nov;20(6):408–25.
39. Smith MC, Hoepfner TJ. Epileptic encephalopathy of late childhood: Landau-Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow-wave sleep. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2003 Dec;20(6):462–72.
40. Yamatogi Y, Ohtahara S. Severe epilepsy with multiple independent spike foci. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2003 Dec;20(6):442–8.
41. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1989 Aug;30(4):389–99.
42. Yiş U, Dirik E, Kurul S. Çocukluk çağında epileptik ensefalopatiler. *DEÜ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ.* 2006 May;20(3):183–91.
43. Nash K, Sullivan J, Swaiman K. Myoclonic Seizures and Infantile Spasms. *Pediatric Neurology principles and practise.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. p. 1022–37.
44. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype: Core Dravet Syndrome. *Epilepsia.* 2011 Apr;52:3–9.
45. Connolly MB. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2016 Jun 6;43(S3):S3–S8.
46. Dooze H, Lunau H, Castiglione E, Waltz S. Severe Idiopathic Generalized Epilepsy of Infancy with Generalized Tonic-Clonic Seizures. *Neuropediatrics.* 2007 Mar 12;29(05):229–38.
47. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De Novo Mutations in the Sodium-Channel Gene SCN1A Cause Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy. *Am J Hum Genet.* 2001 Jun;68(6):1327–32.
48. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain.* 2007 Mar;130(3):843–52.
49. Kural Z, Ozer AF. Epileptic Encephalopathies in Adults and Childhood. *Epilepsy Res Treat.* 2012 Sep 27;2012:1–8.
50. Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, Iyoda K, Nagai T, Kurihara M, et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome) – A nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev.* 2008 Nov;30(10):629–35.
51. Wakai S, Ito N, Sueoka H, Kawamoto Y, Hayasaka H, Tsutsumi H, et al. Complex partial status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol.* 1995 Sep;13(2):137–41.
52. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic Drug-Induced Worsening of Seizures in Children. *Epilepsia.* 1998 Mar;39(s3):S2–S10.

53. Chiron C, Marchand M, Tran A, Rey E, d' Athis P, Vincent J, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *The Lancet*. 2000 Nov;356(9242):1638–42.
54. Kassaï B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia*. 2008 Feb;49(2):343–8.
55. Kröll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the Treatment of Highly Refractory Patients with Dravet Syndrome. *Neuropediatrics*. 2007 Mar 14;37(06):325–9.
56. Oguni H, Hayashi K, Oguni M, Mukahira A, Uehara T, Fukuyama Y, et al. Treatment of Severe Myoclonic Epilepsy in Infants with Bromide and Its Borderline Variant. *Epilepsia*. 1994 Nov;35(6):1140–5.
57. R C, J T, L E, R C, S T, C P, et al. [Ketogenic diet: efficacy and tolerability in childhood intractable epilepsy]. *Rev Neurol [Internet]*. 1998 Jan [cited 2021 Mar 31];26(149). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9533207/>
58. Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M, Barcia G, Bouis C, Dubouch C, et al. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):176.
59. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru M., Dellatolas G, Dulac O. Delineation of cryptogenic Lennox–Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res*. 1999 Aug;36(1):15–29.
60. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, et al. Treatment and Long-Term Prognosis of Myoclonic-Astatic Epilepsy of Early Childhood. *Neuropediatrics*. 2002 Jun;33(3):122–32.
61. Dulac O, Kaminska A. Use of Lamotrigine in Lennox-Gastaut and Related Epilepsy Syndromes. *J Child Neurol*. 2016 Nov 17;12(1_suppl):S23–S28.
62. Kilaru S, Bergqvist AGC. Current Treatment of Myoclonic Astatic Epilepsy: Clinical Experience at the Children's Hospital of Philadelphia: *MYOCLONIC ASTATIC EPILEPSY*. *Epilepsia*. 2007 Sep;48(9):1703–7.
63. Glaze DG, Zion TE. Infantile spasms. *Curr Probl Pediatr*. 1985 Nov;15(11):6–39.
64. Lombroso CT. A Prospective Study of Infantile Spasms: Clinical and Therapeutic Correlations. *Epilepsia*. 1983 Apr;24(2):135–58.
65. Anandam R. Clinical and electroencephalographic study of infantile spasms. *Indian J Pediatr*. 1983 Sep;50(5):515–8.
66. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile spasms. *Handbook of Clinical Neurology [Internet]*. Elsevier; 2013 [cited 2021 Mar 11]. p. 611–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444528919000634>
67. Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotropin releasing hormone excess hypothesis. *Brain Dev*. 2001 Nov;23(7):533–8.

68. Kato M, Das S, Petras K, Sawaishi Y, Dobyns WB. Polyalanine expansion of ARX associated with cryptogenic West syndrome. *Neurology*. 2003 Jul 21;61(2):267–76.
69. Nemos C, Lambert L, Giuliano F, Doray B, Roubertie A, Goldenberg A, et al. Mutational spectrum of *CDKL5* in early-onset encephalopathies: a study of a large collection of French patients and review of the literature. *Clin Genet*. 2009 Oct;76(4):357–71.
70. Epi4K Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, Delanty N, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013 Sep 12;501(7466):217–21.
71. Marshall CR, Young EJ, Pani AM, Freckmann M-L, Lacassie Y, Howald C, et al. Infantile Spasms Is Associated with Deletion of the *MAGI2* Gene on Chromosome 7q11.23-q21.11. *Am J Hum Genet*. 2008 Jul;83(1):106–11.
72. Otsuka M, Oguni H, Liang J-S, Ikeda H, Imai K, Hirasawa K, et al. *STXBP1* mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome-Result of Japanese cohort study: *STXBP1* Mutations Cause West Syndrome. *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2449–52.
73. Wallace RH, Hodgson BL, Grinton BE, Gardiner RM, Robinson R, Rodriguez-Casero V, et al. Sodium channel 1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology*. 2003 Sep 22;61(6):765–9.
74. Ogiwara I, Ito K, Sawaishi Y, Osaka H, Mazaki E, Inoue I, et al. De novo mutations of voltage-gated sodium channel II gene *SCN2A* in intractable epilepsies. *Neurology*. 2009 Sep 28;73(13):1046–53.
75. Gürsoy S, Erçal D. Diagnostic Approach to Genetic Causes of Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *J Child Neurol*. 2015 Aug 13;31(4):523–32.
76. Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD. A Retrospective Study of Spontaneous Remission and Long-Term Outcome in Patients with Infantile Spasms. *Epilepsia*. 1991 Apr;32(2):212–4.
77. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term Prognosis of 150 Cases of “West Syndrome.” *Epilepsia*. 1973 Jun;14(2):153–64.
78. Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: Outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. *Neurology*. 1993 Nov 1;43(11):2322–2322.
79. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *The Lancet*. 2008 Aug;372(9639):657–68.
80. Zupanc ML. Clinical Evaluation and Diagnosis of Severe Epilepsy Syndromes of Early Childhood. *J Child Neurol*. 2009 Aug 7;24(8_suppl):6S–14S.
81. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: Developmental aspects. *Brain Dev*. 1987 Jan;9(4):371–6.
82. Donat JF. Topical Review Article: The Age-Dependent Epileptic Encephalopathies. *J Child Neurol*. 2016 Jul 2;7(1):7–21.
83. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev*. 2002 Jan;24(1):13–23.

84. Murakami N, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Early Infantile Epileptic Syndromes with Suppression-Bursts: Early Myoclonic Encephalopathy vs. Ohtahara Syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1993 Jun;47(2):197–200.
85. Bermejo AM, Martin VL, Areas J, Perez-Higueras A, Morales C, Pascual-Castroviejo I. Early infantile epileptic encephalopathy: A case associated with hemimegalencephaly. *Brain Dev*. 1992 Nov;14(6):425–8.
86. Williams A, Gray R, MPhil KP, MRCPPath PR, Whitehouse WPA. A case of Ohtahara syndrome with cytochrome oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Nov 12;40(8):568–70.
87. Miller SP, Dilenge M-E, Meagher-Villemure K, O’Gorman AM, Shevell MI. Infantile Epileptic Encephalopathy (Ohtahara Syndrome) and Migrational Disorder. *Pediatr Neurol*. 1998 Jul;19(1):50–4.
88. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, Hamada K, Osaka H, Tohyama J, et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2008 May 11;40(6):782–8.
89. Kato M, Saitoh S, Kamei A, Shiraishi H, Ueda Y, Akasaka M, et al. A Longer Polyalanine Expansion Mutation in the ARX Gene Causes Early Infantile Epileptic Encephalopathy with Suppression-Burst Pattern (Ohtahara Syndrome). *Am J Hum Genet*. 2007 Aug;81(2):361–6.
90. Molinari F, Kaminska A, Fiermonte G, Boddaert N, Raas-Rothschild A, Plouin P, et al. Mutations in the mitochondrial glutamate carrier *SLC25A22* in neonatal epileptic encephalopathy with suppression bursts. *Clin Genet*. 2009 Aug;76(2):188–94.
91. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Audenaert D, Deconinck T, Claes LRF, et al. KCNQ2 encephalopathy: Emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2012 Jan;71(1):15–25.
92. Ohno M, Shimotsuji Y, Abe J, Shimada M, Tamiya H. Zonisamide treatment of early infantile epileptic encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2000 Oct;23(4):341–4.
93. Lombroso CT. Early Myoclonic Encephalopathy, Early Infantile Epileptic Encephalopathy, and Benign and Severe Infantile Myoclonic Epilepsies: A Critical Review and Personal Contributions. *J Clin Neurophysiol*. 1990 Jul;7(3):380–408.
94. Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: An epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia*. 2009 May;50:49–51.
95. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating Partial Seizures in Infancy: A Malignant Disorder with Developmental Arrest. *Epilepsia*. 1995 Oct;36(10):1017–24.
96. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, Araki A, Kitamura N, Kobayashi Y. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev*. 2000 Jan;22(1):56–9.
97. Khan S, Al Baradie R. Epileptic Encephalopathies: An Overview. *Epilepsy Res Treat*. 2012 Nov 20;2012:1–8.

98. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst J-P, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol*. 2009 Jan;8(1):82–93.
99. Heiskala H. Community-Based Study of Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia*. 1997 May;38(5):526–31.
100. Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Nov;1001.
101. Kluger G, Kurlmann G, Haberlandt E, Ernst J-P, Runge U, Schneider F, et al. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: First European experience. *Epilepsy Behav*. 2009 Mar;14(3):491–5.
102. Kolski H, Otsubo H. The Landau-Kleffner Syndrome. In: Burnham WM, Carlen PL, Hwang PA, editors. *Intractable Seizures* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2002 [cited 2021 Apr 6]. p. 195–208. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-1335-3_18
103. Appleton RE. The Landau-Kleffner syndrome. *Arch Dis Child*. 1995 May 1;72(5):386–7.
104. I R, S M, Aj R, Gg G. Verbal auditory agnosia in children. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1977 Apr [cited 2021 Apr 6];19(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/870358/>
105. Deonna TW. Acquired Epileptiform Aphasia in Children (Landau-Kleffner Syndrome): *J Clin Neurophysiol*. 1991 Jul;8(3):288–98.
106. Sánchez Fernández I, Chapman KE, Peters JM, Harini C, Rotenberg A, Loddenkemper T. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. *Epilepsy Res Treat*. 2013 Aug 6;2013:1–12.
107. McVicar KA, Shinnar S. Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus in slow wave sleep, and language regression in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004 May;10(2):144–9.
108. Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshé SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev*. 2000 Aug;22(5):279–95.
109. Swaiman K, Ashwal S. *Pediatric Neurology-Principles and Practice*. 2006. p. 981–9.
110. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996 Jan;37(1):19–23.
111. De Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, Carpio A, Cossío OH, Danesi MA, et al. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*. 1996 Nov;37(11):1121–7.
112. Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy : frequency, causes, and consequences*. 1990.
113. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydin K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004 Apr;19(4):271–4.

114. Khoury SA, Massad D. Consanguineous marriage in Jordan. *Am J Med Genet.* 1992 Jul 15;43(5):769–75.
115. Rodin E, Rennick P, Dennerll R, Lin Y. Vocational and educational problems of epileptic patients. *Epilepsia.* 1972 Jan;13(1):149–60.
116. Kothur K, Holman K, Farnsworth E, Ho G, Lorentzos M, Troedson C, et al. Diagnostic yield of targeted massively parallel sequencing in children with epileptic encephalopathy. *Seizure.* 2018 Jul;59:132–40.
117. Zhou P, He N, Zhang J-W, Lin Z-J, Wang J, Yan L-M, et al. Novel mutations and phenotypes of epilepsy-associated genes in epileptic encephalopathies. *Genes Brain Behav.* 2018 Nov;17(8):e12456.
118. L J, A I, K P, J P, E M, A Y, et al. Neurobiology of epileptogenesis in the temporal lobe. *Adv Tech Stand Neurosurg* [Internet]. 2002 [cited 2021 Apr 7];27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11887582/>
119. Gardiner RM. Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsy. *J Neurol.* 2000 May;247(5):327–34.
120. Lindy AS, Stosser MB, Butler E, Downtain-Pickersgill C, Shanmugham A, Retterer K, et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia.* 2018 Apr 14;59(5):1062–71.
121. Kwong AK-Y, Ho AC-C, Fung C-W, Wong VC-N. Analysis of Mutations in 7 Genes Associated with Neuronal Excitability and Synaptic Transmission in a Cohort of Children with Non-Syndromic Infantile Epileptic Encephalopathy. Schuelke M, editor. *PLOS ONE.* 2015 May 7;10(5):e0126446.
122. Ko A, Youn SE, Kim SH, Lee JS, Kim S, Choi JR, et al. Targeted gene panel and genotype-phenotype correlation in children with developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2018 Mar;141:48–55.
123. Møller RS, Larsen LHG, Johannesen KM, Talvik I, Talvik T, Vaher U, et al. Gene Panel Testing in Epileptic Encephalopathies and Familial Epilepsies. *Mol Syndromol.* 2016;7(4):210–9.
124. Mastrangelo M. Novel Genes of Early-Onset Epileptic Encephalopathies: From Genotype to Phenotypes. *Pediatr Neurol.* 2015 Aug;53(2):119–29.
125. Nieh SE, Sherr EH. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2014 Oct;11(4):796–806.
126. Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM, Wolf D, Sprissler R, Salogiannis J, et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia.* 2013 Jul;54(7):1270–81.
127. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2015 Sep;17(3):243–53.
128. Sander JWAS. Some Aspects of Prognosis in the Epilepsies: A Review. *Epilepsia.* 1993 Nov;34(6):1007–16.

129. Kwan P. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Oct 1;75(10):1376–81.
130. Basel-Vanagaite L, HersHKovitz T, Heyman E, Raspall-Chaure M, Kakar N, Smirin-Yosef P, et al. Biallelic SZT2 Mutations Cause Infantile Encephalopathy with Epilepsy and Dysmorphic Corpus Callosum. *Am J Hum Genet*. 2013 Sep;93(3):524–9.
131. Mm G. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P T Peer-Rev J Formul Manag* [Internet]. 2010 Jul [cited 2021 Apr 6];35(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20689626/>
132. Gunthorpe MJ, Large CH, Sankar R. The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K⁺ channel opener for the treatment of epilepsy: Retigabine (Ezogabine) Mechanism of Action. *Epilepsia*. 2012 Mar;53(3):412–24.
133. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure*. 2016 Feb;35:83–7.
134. Milligan CJ, Li M, Gazina EV, Heron SE, Nair U, Trager C, et al. *KCNT1* gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine: *KCNT1* and Human Epilepsy. *Ann Neurol*. 2014 Apr;75(4):581–90.
135. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, Fuentes-Fajardo K, Adams DR, Markello T, et al. *GRIN2A* mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Mar 3;1(3):190–8.
136. Platzer K, Yuan H, Schütz H, Winschel A, Chen W, Hu C, et al. *GRIN2B* encephalopathy: novel findings on phenotype, variant clustering, functional consequences and treatment aspects. *J Med Genet*. 2017 Jul;54(7):460–70.
137. Ko A, Jung DE, Kim SH, Kang H-C, Lee JS, Lee ST, et al. The Efficacy of Ketogenic Diet for Specific Genetic Mutation in Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Jul 16 [cited 2021 Apr 7];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00530/full>
138. Gowers WR. Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms & treatment. Wood's library of standard medical authors [Internet]. New York: William Wood & Company; 1881. p. 200. Available from: <https://collections.nlm.nih.gov/ext/kirtasbse/100954847/PDF/100954847.pdf>
139. CONWAY J, Kriel R, Birnbaum A. Antiepileptic drug therapy in children. *Pediatric Neurology*. 2006. p. 1105–30.
140. S S, At B, SI M, M P, J M, H K, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study [Internet]. *Pediatrics*. 1990 [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2339031/>
141. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. *Neurology*. 2003 Jan 28;60(2):166–75.

142. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: A quantitative review. *Neurology*. 1991 Jul 1;41(7):965–965.
143. Sathasivam S, Nicolson A. First seizure - to treat or not to treat?: First seizure. *Int J Clin Pract*. 2008 Sep 15;62(12):1920–5.
144. Arts WFM, Geerts AT. When to start drug treatment for childhood epilepsy: The clinical–epidemiological evidence. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 Mar;13(2):93–101.
145. French JA. Refractory Epilepsy: Clinical Overview. *Epilepsia*. 2007 Mar;48(s1):3–7.
146. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2002 Sep;27(3):186–91.
147. Theodore WH, Rogawski MA. Epilepsy: Mechanisms of Drug Action and Clinical Treatment. *Handbook of Contemporary Neuropharmacology* [Internet]. American Cancer Society; 2007 [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470101001.hcn059>
148. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs: Contin Lifelong Learn Neurol. 2016 Feb;22(1, Epilepsy):132–56.
149. Weijenberg A, van Rijn M, Callenbach PMC, de Koning TJ, Brouwer OF. Ketogenic Diet in Refractory Childhood Epilepsy: Starting With a Liquid Formulation in an Outpatient Setting. *Child Neurol Open*. 2018 May 29;5:2329048X1877949.
150. Jayalakshmi S, Panigrahi M, Nanda S, Vadapalli R. Surgery for childhood epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(5):69.
151. De Benedictis A, Freri E, Rizzi M, Franzini A, Ragona F, Specchio N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant Epilepsia Partialis Continua: Report of four cases. *Epilepsy Res*. 2013 Nov;107(1-2):163–71.
152. Benbadis SR. Epileptic seizures and syndromes. *Neurol Clin*. 2001 May;19(2):251–70.
153. Hardies K, Weckhuysen S, De Jonghe P, Suls A. Lessons learned from gene identification studies in Mendelian epilepsy disorders. *Eur J Hum Genet*. 2015 Nov 25;24(7):961–7.
154. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, McMahon JM, O’Roak BJ, Cook J, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet*. 2013 May 26;45(7):825–30.
155. Saitsu H, Fukai R, Ben-Zeev B, Sakai Y, Mimaki M, Okamoto N, et al. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. *Eur J Hum Genet*. 2015 May 13;24(1):129–34.
156. Zhang Y, Kong W, Gao Y, Liu X, Gao K, Xie H, et al. Gene Mutation Analysis in 253 Chinese Children with Unexplained Epilepsy and Intellectual/Developmental Disabilities. Shapiro MS, editor. *PLOS ONE*. 2015 Nov 6;10(11):e0141782.
157. Oates S, Tang S, Rosch R, Lear R, Hughes EF, Williams RE, et al. Incorporating epilepsy genetics into clinical practice: a 360° evaluation. *Npj Genomic Med* [Internet]. 2018 May 10 [cited 2021 Apr 29];3(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/s41525-018-0052-9>

158. Rim JH, Kim SH, Hwang IS, Kwon SS, Kim J, Kim HW, et al. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intractable early-onset epilepsy using targeted gene sequencing. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Apr 29];11(1). Available from: <https://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12920-018-0320-7>
159. Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN, Mroske C, Powis Z, Li S, et al. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med*. 2016 Jan 21;18(9):898–905.
160. Trump N, McTague A, Brittain H, Papandreou A, Meyer E, Ngho A, et al. Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis. *J Med Genet*. 2016 May;53(5):310–7.
161. Mercimek-Mahmutoglu S, Patel J, Cordeiro D, Hewson S, Callen D, Donner EJ, et al. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. 2015 May;56(5):707–16.
162. Lemke JR, Riesch E, Scheurenbrand T, Schubach M, Wilhelm C, Steiner I, et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders: Epilepsy Panel. *Epilepsia*. 2012 Aug;53(8):1387–98.
163. Butler KM, da Silva C, Alexander JJ, Hegde M, Escayg A. Diagnostic Yield From 339 Epilepsy Patients Screened on a Clinical Gene Panel. *Pediatr Neurol*. 2017 Dec;77:61–6.
164. Wang J, Gao H, Bao X, Zhang Q, Li J, Wei L, et al. SCN8A mutations in Chinese patients with early onset epileptic encephalopathy and benign infantile seizures. *BMC Med Genet* [Internet]. 2017 Sep 18 [cited 2021 Apr 29];18(1). Available from: <http://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-017-0460-1>