

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İNfantİL SPAZM TANILI HastALARIMIZIN KLİNİK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eda KAYHAN**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Serdal GÜNGÖR**

**MALATYA  
2018**

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tanımlama .....	3
2.2. Epidemiyoloji .....	4
2.3. Klinik Bulgular .....	4
2.3.1. Spazm Tanımlanması .....	4
2.3.2. Spontan Remisyon .....	5
2.3.3. İnfantil Spazm ile Diğer Nöbet Tiplerinin Birlikteliği .....	6
2.4. Patofizyoloji .....	6
2.5. Elektroensefalografi Bulguları .....	7
2.6. Tanı .....	9
2.7. Sınıflama .....	10
2.8. Ayırıcı Tanı .....	12
2.8.1. İnfantil Spazm ile İlişkili Epileptik Sendromlar .....	13
2.9. Tedavi .....	14
2.9.1. Medikal tedavi .....	15
2.9.2. Cerrahi Tedavi .....	16
2.10. Prognoz .....	17
2.10.1. Mortalite .....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
3.1. İstatistiksel Analiz .....	21
4. BULGULAR .....	22
4.1. Demografik Özellikler .....	22
4.2. Öz geçmiş .....	22
4.3. Soy geçmiş .....	22
4.4. İlk Başvuru Anındaki Fizik Muayene Bulguları .....	24

4.5. Nöbet Özellikleri.....	26
4.6. Etiyoloji .....	28
4.7. Elektroensefalografi Bulguları.....	30
4.8. Laboratuvar Bulguları.....	33
4.9. Nöroradyolojik Görüntüleme Bulguları.....	33
4.10. Tedavi .....	35
4.11. İzlem .....	37
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR .....	51



## TEŐEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nı bana sevdiren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum sayın hocam, tez danıőmanım Prof. Dr. Serdal Güngör'e ve Anabilim Dalı Baőkanımız Prof. Dr. Mukadder Ayőe Selimoğlu'na sonsuz saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Engin bilgilerinden istifade ettiğim değerli hocalarıma, uzmanlık eğitim dönemim boyunca beni yüreklendiren, desteklerini esirgemeyen aileme, başta Dr. Didem Alboğa olmak üzere birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum, pek çok őeyi paylaőtıęım asistan, hemőire ve personel arkadaşlarıma, çalıőmama konu olan infantil spazmlı hastalar ve onların ailelerine teőekkür ederim.

**Dr. Eda KAYHAN**

**Malatya, 2018**

## ÖZET

### İnfanıl Spazm Tanılı Hastalarımızın Klinik Değerlendirilmesi

**Amaç:** İnfantil spazm yaşamın ilk iki yılına özgü yaşa bağımlı bir epileptik ensefalopati tablosudur. Patofizyolojisi halen tam açıklanamamıştır. Herkes tarafından kabul gören standart bir tedavi şeması da yoktur. Bu çalışmada infanıl spazm tanılı hastaların demografik, klinik özellikleri, EEG ve nöroradyolojik görüntüleme bulguları, etiyoloji, uygulanan tedaviler, tedavi yanıtı, izlemde nöromotor gelişimleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda 2009 ile 2017 yılları arasında "infanıl spazm" tanısı ile takip edilen 94 hastanın verileri geriye dönük dosya taraması yapılarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 53'ü erkek, 41'i kız toplam 94 hasta dahil edildi. Hastaların %91,4'ünde spazmların bir yaşın altında başladığı saptandı. Ortalama tanı yaşı 7,01±4,8 ay idi. İlk başvuruda hastaların %80,9'unda anormal nörolojik muayene bulguları, %37,2'sinde ise mikrosefali saptandı. Hastalarda görülen en sık nöbet tipi (%86,2) spazm tipi nöbet ve en sık spazm tipi ise fleksör spazm idi. Tedavi öncesi saptanan en sık EEG bulgusu (%40,4) hipsaritmi idi. Hastaların nöroradyolojik görüntüleme bulguları incelendiğinde %69,1'inde patoloji saptandı. Etiyolojik açıdan hastalar incelendiğinde %58,5 semptomatik, %24,5 kriptojenik, %17 idiyoPATİK etiyoloji saptandı. Semptomatik etiyolojide en sık görülen nedenler hipoksik iskemik ensefalopati (%25,5) ve santral sinir sistemi malformasyonları (%17) idi. Başlangıç tedavisinde vigabatrin ve ACTH beraber kullanımının tedavi başarı oranı (%83,3) diğer ilaçlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Başlangıç tedavisinde kullanılan ilaç ile relaps ve en az 6 aylık izlem sonrasında değerlendirilen nöbet prognozu açısından ilişki saptanmadı. Devam tedavisinde ACTH kullanılan hastalarda tedaviye yanıt oranı (%84,6) diğer gruplara göre yüksek bulundu. Ortalama 31,4±25,6 ay olan takip süresi sonunda hastaların %6,4'ünün ilaç tedavisi almadığı ve nöbetsiz takip edildiği, %21,3'ünün monoterapi ile nöbetsiz izlendiği, %50'sinde ise dirençli epilepsi geliştiği, %94,7'sinde nöromotor gelişimin geri olduğu belirlendi. Semptomatik ve kriptojenik etiyolojinin nöbet prognozu ve nöromotor gelişim açısından kötü prognozla ilişkili olduğu saptandı.

**Sonuç:** İnfantil spazm ciddi nörolojik sekeller, dirençli nöbetler ile morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir ensefalopatidir. Etiyoloji prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir. Hipoksik doğum infanıl spazm ile ilişkili en önemli önlenebilir perinatal faktördür. Spazmlar, gelişimi devam eden santral sinir sisteminde daha fazla hasarlanmaya yol açar, erken ve uygun tedavi ile prognoz açısından olumlu katkı sağlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** İnfantil spazm, risk faktörleri, etiyoloji, ACTH, vigabatrin, prognoz

# ABSTRACT

## Clinical Evaluation of Patients with Infantile Spasms

**Aim:** Infantile spasms is an age-dependent epileptic encephalopathy specific to the first two years of life. Pathophysiology is still not fully understood. There is no standard treatment scheme accepted by everyone. In this study, we aimed to evaluate the demographic, clinical features, EEG and neuroimaging findings, etiology, treatments, treatment response, follow-up neuromotor development and risk factors of patients with infantile spasms.

**Material-Method:** The study group included 94 cases of infantile spasms who are diagnosed and treated at Inonu University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Division of Child Neurology between 2009-2017. Patients' data were analyzed by retrospective file scanning.

**Results:** 94 cases (53 boys and 41 girls) were included in this study. In 91.4% of patients, spasms were found to be under one year of age. The average diagnosis age is  $7.01 \pm 4.8$  months. In the first visit, abnormal neurological examination findings were found in 80.9% of the patients and microcephaly was found in 37.2% of the patients. The most frequent type of seizure was spasms (86.2%). The most frequent type of spasm was flexor spasm. The most frequent EEG findings were hypsarrhythmia (40.4%). Abnormal cranial imaging findings were noted in 69.1% of the cases. 58.5% of the patients were classified as symptomatic, 24.5% as cryptogenic, 17% as idiopathic etiology. The most frequent causes of symptomatic etiology were hypoxic ischemic encephalopathy (25.5%) and cerebral developmental disorders (17%). The success rate of treatment with vigabatrin and ACTH in the initial treatment (83.3%) was significantly higher than the other drugs. There was no correlation between drug used in initial therapy and relapse and seizure prognosis. The response rate (84.6%) was higher in patients with ACTH in follow-up treatment than in the other groups. After the average  $31,4 \pm 25,6$  months follow-up period, 6.4% of the patients did not take any medication and were seizure-free, 21.3% were seizure-free with monotherapy, 50% had drug-resistant epilepsy, 94.7% had mental/developmental retardation. Symptomatic and cryptogenic etiology was found to be associated with poor prognosis in terms of seizure prognosis and neuromotor development.

**Conclusion:** Infantile spasms is an epileptic encephalopathy with serious neurological sequelae, resistant seizures, high morbidity and mortality rate. Etiology is the most important determinant of prognosis. Hypoxic episode is the most important preventable perinatal factor associated with infantile spasms. Early diagnosis, appropriate and adequate therapy might provide a contribution for favourable prognosis in infantile spasms.

**Key words:** Infantile spasms, risk factors, etiology, ACTH, vigabatrin, prognosis

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AGA	: Gestasyonel yaşına göre normal ağırlıkta (“Appropriate for gestational age”)
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
EEG	: Elektroensefalografi
EMR	: Erken membran rüptürü
GABA	: Gamma-aminobutirik asit
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (“The International League Against Epilepsy”)
İS	: İnfantil spazm
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSUD	: Akçağaç şurubu idrar hastalığı (“Maple syrup urine disease”)
NCL	: Nöronalseroidlipofusinozis (“Neuronal ceroid lipofuscinoses”)
PET	: Pozitron emisyon tomografi
SGA	: Gestasyonel yaşına göre düşük ağırlıkta (“Small for gestational age”)
SSS	: Santral sinir sistemi
VEP	: Görsel uyarılmış potansiyel (“Visual evoked potential”)

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> İnfantil spazm ile ilişkili prenatal, perinatal, postnatal nedenler.....	11
<b>Tablo 4.1.</b> Prenatal, natal, postnatal risk faktörleri.....	23
<b>Tablo 4.2.</b> Doğum özellikleri.....	24
<b>Tablo 4.3.</b> Soy geçmişe ait bulgular.....	24
<b>Tablo 4.4.</b> İlk başvurudaki antropometrik ölçümler.....	26
<b>Tablo 4.5.</b> Hastalarda nöbet başlangıç yaş aralıkları ve cinsiyete göre dağılımı.....	26
<b>Tablo 4.6.</b> Hastalarda nöbet başlangıcı ile tedavi başlanması arasında geçen süre.....	27
<b>Tablo 4.7.</b> Nöbet tipleri.....	28
<b>Tablo 4.8.</b> Nöbet süresi ve sayısı.....	28
<b>Tablo 4.9.</b> Hastaların etiyolojik sınıflandırma ve cinsiyete göre dağılımları.....	30
<b>Tablo 4.10.</b> İnfantil spazmlı hastaların semptomatik etiyolojik sınıflandırması.....	31
<b>Tablo 4.11.</b> Etiyolojiye göre nöbet tipleri.....	32
<b>Tablo 4.12.</b> Tedavi öncesi EEG bulguları.....	32
<b>Tablo 4.13.</b> Etiyolojik gruplara göre EEG bulgularının dağılımı.....	35
<b>Tablo 4.14.</b> Kraniyal MR görüntüleme bulguları.....	37
<b>Tablo 4.15.</b> Başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi yanıtları.....	37
<b>Tablo 4.16.</b> Devam tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi yanıtları.....	38
<b>Tablo 4.17.</b> İzlemede kullanılan tedavi ve nöbet ilişkisi.....	39



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Ohtahara sendromu, West sendromu ve Lennox-Gastaut sendromunun birbirlerine dönüşümü.....	14
<b>Şekil 4.1.</b> İlk başvurudaki nörolojik muayene.....	25
<b>Şekil 4.2.</b> A. Kriptojenik infantil spazm tanısı ile takip edilen hastada supresyon-burst paterni. B. Şizensefali tanısı almış hastada hipsaritmi paterni.....	25
<b>Şekil 4.3.</b> A. Posterior fossada serebellar vermis hipoplazisi ile beraber belirgin kistik dilatasyon (Dandy Walker). III ve lateral ventriküller dilatedir. Sağ frontal horna uzanan şant katateri izlenmektedir. B. Serebral lizensefali ile uyumlu görünüm ile beraber bilateral okspital horn ile bağlantılı şizensefali. C. Sağ paryetooksipitalde ensefalomalazik değişiklikler ile beraber sağ putamen posterior bacağında milimetrik gliotik odak izlendi. Sağ lateral ventrikül dilatedir. ....	29

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfanfil spazm (West Sendromu) yaşamın ilk iki yılına özgü yaşa bağımlı bir epileptik ensefalopati tablosudur. İlk olarak 1841 yılında Dr. West tarafından kendi oğlundaki spazmlar gözlenerek tanımlanmıştır. İnfantil spazm (İS) terimi hem nöbet tipini hem de epileptik sendromu tanımlamak için kullanılmaktadır. İS spazm şeklinde tipik nöbetler, psikomotor gerilik ve elektroensefalografide hipsaritmi bulgusu ile süt çocukluğu döneminin en bilinen epileptik sendromudur (1). En sık 4-8. aylarda ortaya çıkar. İnsidansı yaklaşık 3000 canlı doğumda 1 olarak bildirilmiştir (2). Erkek cinsiyette kısmen daha fazla görülmektedir. Patofizyolojisi henüz net bilinmemektedir. Tipik spazmlar vücutta tüm kasgruplarını genellikle simetrik tutan, 2-5 saniye kadar süren, fleksör/ekstansör kasılmalar şeklindedir. Spazmlar genellikle 5-30 saniye aralıklarla seriler halinde görülmektedir. Devam eden spazmlar, gelişimi devam eden beyin üzerine ciddi etkiler yaparak tedaviye dirençli epilepsi, motor ve mental gerilik, duyuşsal ve psikiyatrik problemlere neden olmaktadır. İnfantil spazm etiyojisi çeşitli nedenlere bağılı olabilir. Etiyojistik nedene göre kriptojenik, idiyopatik ve semptomatik olarak üç gruba ayrılır. Hastaların yaklaşık %75'i semptomatik gruptandır. Gelişmiş ülkelerde etiyojide en sık prenatal nedenler yer alırken, gelişmekte olan ülkelerde perinatal ve postnatal nedenler daha sık görülmektedir. Kriptojenik İS grubunda altta yatan neden ortaya konulamazken, idiyopatik İS'de hastaların nöbet başlangıcından önce psikomotor gelişimleri normaldir (1,3). Hastalığın seyri altta yatan nedene göre değişmekle beraber, hastaların yaklaşık %80'inde değişik düzeylerde bilişsel etkilenme gelişir (3). İdiyopatik gruptaki hastalarda daha iyi bir klinik seyir gözlenir. Çocukların bir kısmında tipik spazmlar dışında diğere nöbet tipleri de görülebilir. Bazı hastalarda ilerleyen yaşla birlikte tonik nöbetlerle seyreden Lennox-Gestaut Sendromu gelişebilir. Psikomotor gelişimi olumsuz etkileyen en önemli faktörlerden biri de tanı veya tedavideki gecikmedir (3). İS tedavisinde standart bir tedavi bulunmamakla birlikte ilk seçenek olarak kortikosteroid ve vigabatrin tercih edilmektedir.

Çalışmamızda, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda 01.01.2009 ile 01.10.2017 tarihleri arasında infanfil spazm tanısı ile takip edilen 94 hastanın demografik ve klinik özellikleri, prenatal, perinatal ve postnatal öyküsü, aile öyküsü, ilk başvurudaki nöromotor gelişimi, nöbet öyküsü, görüntüleme yöntemleri, laboratuvar tetkikleri, uygulanan tedaviler, tedavi yanıtı, tedavi öncesi ve sonrası EEG bulguları, uzun süreli

izlemde nöromotor gelişimleri, risk faktörleri, epileptik dönüşümlerinin hasta dosyalarının geriye dönük incelenmesi sonucu değerlendirildi.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanımlama

İnfanıl spazm (West Sendromu) yaşamın ilk iki yılına özgü epileptik ensefalopati tablosudur. İlk kez 1841'de Dr. William James West, Lancet dergisine 4 aylık olan oğlunda gözlemlendiği yeni infanıl konvülsiyonları anlatan bir mektup yazdı, mektubunda infanıl spazm için tipik olan nöbetleri tanımlamıştı. Dr. WJ. West'in infanıl spazmı tanımlamasına karşın, sendromun tanımlanması 100 yıl kadar sonra olmuştur. 1951 yılında Vazquez ve Turner, sendromun bir triad oluşturduğunu bildirmişlerdir: a) İnanıl spazmlar yani fleksiyon nöbetleri b) Mental ve motor retardasyon c) Karakteristik EEG bulguları. Onlardan bir yıl sonra 1952'de Gibbs ve Gibbs, karakteristik EEG bulgusuna "hipsaritmi" adını vermişlerdir. İnanıl spazma "West sendromu" ismini ise 1960 yılında Gastaut önermiştir (4).

Uzun yıllar, sendromun tedavisinde bir başarı sağlanamamıştır. Dr West'ten tam 117 yıl sonra 1958'de Sorel ve Dusaucy-Bauleye, adrenokortikotropik hormon (ACTH) verilmesi ile spazmların sonlandığını ve EEG'den hipsaritminin silindiğini bildirmişlerdir (1). Tedavideki bu yeni buluş büyük umutlar doğurmuştur. Ancak, bir süre sonra, ACTH tedavisinin her hastada aynı başarıyı sağlayamadığı görülmüştür. Bunun nedenleri üzerinde çalışan araştırmacılar, "erken tanı ve tedavinin" önemini vurgulamışlardır. 1970-1980'li yıllardan itibaren gelişen teknoloji, poligrafik video EEG monitorizasyonu, yeni nörogörüntüleme yöntemleri infanıl spazmın klinik özelliklerinin daha iyi anlaşılması, etiyolojik sınıflandırma ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasında katkı sağlamıştır.

İnanıl spazm etiyolojik neden saptanamadığı durumlarda idiyopatik, etiyolojiye yönelik bir nedenden şüphelenildiğinde fakat tanımlanamadığında kriptojenik, kesin bir etiyolojik neden tespit edildiğinde ise semptomatik grup olarak sınıflandırılır. İdiyopatik ve kriptojenik terimlerinin bazı yazarlar tarafından birbirinin yerine kullanılabilen terimler olduğu da dikkate alınmalıdır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 1989 sınıflamasında infanıl spazm jeneralize epilepsi ve epileptik sendromlar içerisinde semptomatik veya kriptojenik grupta sınıflandırılmıştır (5). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğinin Task Force 2006 raporunda ilk kez yaş grubu da temel alınmış ve infanıl dönem epilepsileri arasında yer almıştır (6). ILAE 2017 çalıştayında ise

bilinmeyen başlangıçlı motor nöbetler grubunda yer almış ve etiyolojik sınıflamasına yer verilmemiştir (7).

## **2.2. Epidemiyoloji**

İnfantil spazmın insidansı dünyanın pek çok yerinde birbirine yakın olup bu oran 1/3000 olarak bildirilmiştir (2). İS tüm çocukluk çağı epilepsilerinin %2'sini, yaşamın ilk bir yılında başlayan epilepsilerin ise %25'ini oluşturur. Spazmlar çoğunlukla yaşamın 4-8. ayları arasında başlar (8). Hastaların büyük kısmında üç yaşından önce ortaya çıkar. Kız ve erkek çocukları arasında görülme sıklığı açısından pek bir fark yok gibiyse de erkek çocuklarda biraz daha fazla görülmektedir. Erkek/kız oranı %60'a %40 gibidir (9). Ailevi olgular çok nadirdir. Fleisar ve ark. tarafından yapılan yetmiş yedi aileden oluşan bir seride kardeşler arasında ampirik tekrarlar riski 15/1000 olarak hesaplanmıştır. Dulac ve ark., ailesel hastalıkları dışlayan raporlarında idiyopatik veya kriptojenik grup için tekrarlar riskini %1'in altında bildirmiştir (10).

## **2.3. Klinik Bulgular**

### **2.3.1. Spazm Tanımlanması**

Motor spazmlar tipik olarak gövde, boyun ve ekstremitelerde kaslarının bilateral, simetrik, kısa süreli kontraksiyonlarından kaynaklanır. Bu spazmlar tonik nöbetlerden daha hızlı ancak miyoklonik nöbetlerden daha yavaştır. Spazmlardaki kas aktivitesinin tipik özelliği iki saniyeden kısa süren fazik kontraksiyon şeklinde başlangıç ve bunu takip eden yoğunluğu daha az fakat süresi 10 saniyeye kadar uzayan tonik kontraksiyon şeklindedir. Nöbet şeklini, baskın olarak etkilenen ekstansör veya fleksör kas grupları ve dağılımları belirler (8). Nöbet anındaki vücut pozisyonu da (oturma veya yatma gibi) spazm tipini etkilemektedir. Spazmın şiddeti tüm fleksör kasların masif kontraksiyonundan, sadece rektus abdominis kasının minimal kontraksiyonuna kadar değişken şiddette olabilmektedir. Spazmlar EEG ile senkronizasyon gösteren, hızlı baş sallama veya kollar, bacaklar ve bedenin şiddetli bükülmesi ile karakterizedir.

Başlıca üç motor spazm tipi tanımlanmıştır. Bunlar fleksör, ekstansör ve her ikisinin de birlikte bulunduğu mikst (fleksör-ekstansör) spazmlar şeklindedir. Hrachovy RA ve ark. infantil spazmlı hastaların poligrafik video EEG monitörizasyon incelemelerinde en sık görülen spazm alt tipinin mikst spazm olduğunu ve bunu da sırasıyla fleksör, ekstansör, asimetric spazm tiplerinin izlediğini saptamışlardır. Arrest

fenomeni olarak ifade edilen motor spazmları takip eden veya bağımsız olarak da ortaya çıkabilen tepkisizlik dönemleri görülebilir. Asimetrik spazmlar nadir gözlenir (%1'den az), özellikle fokal beyin lezyonu bulunan hastalarda görülür. İnfantil spazm hastalarının çoğunda birden fazla nöbet tipi birlikte görülebilmektedir (8).

Spazmlara eşlik eden çeşitli klinik bulgular tanımlanmıştır. Kalp hızı değişiklikleri, solukluk, siyanoz, ciltte kızarıklık, terleme gibi otonomik değişiklikler, solunumsal değişiklikler, gülme, ağlama, homurtu gibi değişik sesler çıkarma, gülümseme, yüz buruşturma, hıçkırık, ağız ve dil hareketleri, nistagmus, göz deviasyonu, göz yaşarması, göz açma ve kapama, pupil dilatasyonu gibi gözle ilgili bulgular görülebilmektedir (8).

İnfantil spazmlı hastaların yirmi dört saat süreli izlemlerinde spazm sayıları birkaç taneden birkaç yüz taneye kadar olabilmektedir. Monitörizasyon çalışmalarında aynı hastada nöbet sıklığındaki değişkenliğin birbirini takip eden yirmi dört saatlik sürelerde az olduğu, iki haftalık aralıklı monitorizasyonda ise belirgin olduğu bildirilmiştir (8). Gece-gündüz spazm sayıları hemen hemen benzerdir ancak, tam uykuda spazm sıklığı nadirdir (%3'ten az). Uykuya geçiş, uykudan uyanma ve hemen sonrasında spazmlar daha siktir (11). Fotik stimülasyon veya beslenme ile spazmlar uyarılmaz, ancak ani yüksek sesle veya dokunma ile nadiren görülebilmektedir. Spazmlar sıklıkla (%47-84) kümeler şeklinde görülmekle birlikte izole de olabilmektedir (8).

### **2.3.2. Spontan Remisyon**

İnfantil spazmlı hastalardaki spontan remisyon durumu net olarak açıklanamamaktadır. Hrachovy ve ark.(12) çalışmalarında anti epileptik ve hormonal ilaç kullanmayan 44 infanıl spazmlı hastayı geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde, infanıl spazm bulgularının ortaya çıkmasından sonraki bir ay içinde nöbetlerin ve EEG'deki hipsaritminin düzelmeye başladığını ve ilk bir yıl içinde hastaların %25'inde spontan iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Jeavons ve ark.(13) infanıl spazmlı 150 hastanın uzun dönem prognozlarını değerlendirdikleri çalışmalarında %28 olguda spazmların bir yaşında sonlandığını bildirmişlerdir.

### 2.3.3. İnfantil Spazm ile Diğer Nöbet Tiplerinin Birlikteliği

İnfantil spazm hastalarında, spazmlar dışında fokal başlangıçlı veya jeneralize başlangıçlı diğer motor nöbet tipleri de spazmlara öncülük veya eşlik edebilirler. İnfantil spazm hastalarında, spazmlara eşlik eden parsiyel nöbetler spazm başlangıcından önce, spazmlar ile birlikte veya spazmlar sonlandıktan sonra, spontan veya tedavi sonrası ortaya çıkabilir. Klinik önemi net bilinmemekle birlikte infantil spazmlı hastalarda spazmlarla birlikte fokal epileptik deşarjlar görülebilmektedir. Fokal deşarjların ortaya çıkışının birbirlerini tetikleyici, rastlantısal veya uyanma mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu deşarjların varlığı, bazı araştırmacıların spazmların kortikal bir jeneratör ve subkortikal yapılardan kaynaklı olabileceği hipotezini öne sürmelerine neden olmuştur (8).

İnfantil spazma tonik nöbetler de eşlik edebilmektedir ve iki nöbet tipini birbirinden ayırmak güç olabilir. Klinik ve EEG özellikleri oldukça benzerlik gösterir. Ayırt edici en önemli fark tonik nöbetlerin daha uzun sürmesi ve infantil spazmda nöbetin başlangıç kısmında sıklıkla görülen yoğun fazik kontraksiyonun tonik nöbetlerde olmamasıdır. Her iki nöbet tipindeki benzerlikler nedeniyle, bu iki nöbet tipinin de beynin aynı bölgesinden (yüksek olasılıkla beyin sapı) kaynaklandığı ve benzer mekanizmalarla oluştuğu sanılmaktadır (8).

### 2.4. Patofizyoloji

İnfantil spazm patofizyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir ancak, kabul gören çok sayıda hipotez mevcuttur. Bazı bulgular uyku siklusundan sorumlu beyin sapının bazı bölgelerinin rolü olabileceğini düşündürür. Kolinerjik beyin sapı bölgelerinin inaktivasyonu, noradrenerjik ve serotonerjik yolların aktivitesindeki artış patofizyolojide rol alabilir (2). Hayvan modellerinin geliştirilmesi muhtemelen altta yatan mekanizmaların anlaşılmasına katkıda bulunacaktır (14).

GABA, glutamat gibi aminoasitler ile piridoksin ve nöropeptidin metabolik yollarında fonksiyonel bozukluklar da bildirilmiştir (8).

Bazı araştırmacılar tarafından yaşa özgü bir bozukluk olan infantil spazmın, beynin ontogenetik gelişiminde kritik bir noktada nonspesifik bir etkilenmeden kaynaklandığı düşünülmektedir. Gelişimsel desenkronizasyon temel alınarak oluşturulan bu patofizyolojik modelde ontogenezde rol alan genlerin mutasyonu,

transkripsiyon faktörlerini etkileyen mutasyonlar, beyin dokusu ve nörokimyasal sistemleri hasarlandıran çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmüştür (15).

Spazmların başlama yaşı, fokal serebral lezyonların yeri ile ilişkili görünmektedir ve beyinin normal maturasyon sırasını izlemektedir. Koo B ve ark. tarafından üç beyin bölgesinden birinde lezyonu olan 93 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada bu korelasyon gösterilmiştir. Fonksiyonel beyin gelişim modelini izleyecek şekilde oksipital, sentro-temporo-pariyetal veya frontal lezyonları olan infantil spazmlı hastalarda spazmların ortalama başlangıç yaşı sırasıyla 3,4 ay, 6,3 ay ve 9,8 ay olarak bulunmuştur (10).

İnfantil spazm patofizyolojisi ile ilgili bir başka hipotez ise immün sistem defektiyle ortaya çıkabileceği görüşüdür. Hastaların serumlarında beyin dokusuna karşı gelişen antikorların saptanması, kontrol grubuna göre periferik kanda B ve T hücrelerinde artış olması, anormal lökosit antijen çalışmaları bu hipoteze temel oluşturmaktadır (8, 16-20).

İnfantil spazm ile ilişkili X kromozomunun aynı bölgesini etkileyen bazı genetik bozukluklar da saptanmıştır. İnfantil spazm hastalarının bazılarında X kromozomu Xp22 bölgesinde lokalize ARX geninde mutasyonlar bildirilmiştir (21). Aicardi sendromu, inkontinentia pigmenti tip 1, pirüvat dehidrogenaz kompleks eksikliği olan hastalarda benzer bölgelere lokalize anomaliler saptanmıştır. İkinci bir anormallik CDKL5 proteininde saptanmıştır ve ARX genindeki mutasyonlara benzer fenotipik özellikler gösterir.

## **2.5. Elektroensefalografi Bulguları**

İnfantil spazmdaki klasik interiktal EEG bulgusu hipsaritmidir ve tanı kriterleri arasında da yer almaktadır. İlk defa 1952'de Gibbs ve Gibbs tarafından "süre ve lokalizasyonu anlık değişkenlik gösteren, bazen fokal, bazen multifokal, rastgele yüksek voltajlı yavaş dalga ve dikenler" şeklinde tanımlanmıştır (2). Hipsaritmi infantil spazmın temel özelliklerinden biri olmasına karşın, hipsaritmi olmaksızın da spazmlar görülebilmektedir. Gibbs ve Gibbs tarafından tanımlanan prototipik patern çoğunlukla infantil spazmın erken dönemlerinde ve bir yaş altındaki infantlarda görülür. Bu patern hastaların %7-75'inde bildirilmiştir (8,22). Hastalarda fokal veya asimetrik hipsaritmiyi



de içerecek multipl hipsaritmi varyasyonları da görülebilir ancak varyasyonlar hastalığa özgü değildir, başka hastalıklarda da görülebilmektedir (2).

İnfanfil spazmlı hastaların %33-40'ında (özellikle sendromun ileri dönemindeki hastalarda) EEG'de tipik hipsaritmi paterni görülmez. Hrachovy ve ark. tarafından infanfil spazmlı 67 hastada yapılan 24 saatlik video EEG monitorizasyon çalışmasında 5 hipsaritmi varyasyonu tanımlanmıştır. Bunlar, anormal deşarj oluşturan sabit bir odak, asimetrik/unilateral hipsaritmi, supresyon-burst varyantı, interhemisferik senkronizasyonda artışla birlikte hipsaritmi, yüksek voltaj içeren hipsaritmidir. Bu çalışmada aynı zamanda hipsaritmidе gün boyunca geçici değişiklikler gözleendiği saptanmıştır (23).

Donat ve ark.'ın infanfil spazmlı 77 hastayı kapsayan çalışmalarında, tek taraflı hipsaritmi ve spazmlar sırasında asimetrik iktal EEG değişikliklerinin sıklıkla birlikte görüldüğü ve görüntüleme çalışmalarında fokal veya asimetrik serebral lezyonlarla korelasyon varlığı gösterilmiştir. Simetrik hipsaritmi ve infanfil spazmı olan hastalarda görüntüleme çalışmalarında nadiren fokal veya asimetrik serebral lezyonlar saptanmıştır ve genel olarak bu hastalarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir (24).

Millichap ise infanfil spazmlı 26 hastayı içeren çalışmasında hastaların 6'sında (%23) asimetrik hipsaritmi saptamıştır. Bu 6 hastanın hepsine de semptomatik infanfil spazm tanısı konmuş ve 5'inde muayene veya görüntüleme çalışması ile fokal anormallikler tespit edilmiştir. Bu fokal anormallikler, fokal korteks rezeksiyonları için aday olabilecek infanfil spazmlı hasta alt grubunu tanımlayabilir (24).

Bazı idiyopatik olgularda klinik semptomların başlangıcında ilk EEG değerlendirmesi normal olabilir ya da sınırda anormallik gösterebilir. Bu durumda EEG'nin 1-2 hafta sonra tekrar edilmesi önerilir (25).İnfanfil spazmı olan hastalarda 11 farklı tipte iktal patern tanımlanmıştır. Bir çalışmada, nöbet geçiren hastaların %38'inde bulunan en yaygın patern, yüksek voltajlı, frontal dominant, geçici jeneralize yavaş dalga, bunu izleyen zemin aktivitesindeki ani baskılanma şeklinde saptanmış ve "elektrodecremental epizod" olarak adlandırılmıştır. Bu elektrodecremental epizod nöbetlerin %71'inde gösterilmiştir. Ayrıca nöbet tipi ile iktal EEG paternleri arasında da bir korelasyon saptanmamıştır (24).

## 2.6. Tanı

İnfanıl spazm hastalığının tanısında detaylı klinik öykü ile dikkatlice yapılmış fiziki ve nörolojik muayene önemli yer tutar. Koryoretinit, koryoretinal lakuna defekti, retinal hamartom gibi bulgular açısından iyi bir göz muayenesi ve tuberoskleroz gibi nörokutanöz hastalıkları gözden kaçırmamak için detaylı bir cilt muayenesi yapılmalıdır. Uyku ve uyanıklık EEG'sinin değerlendirilmesi tanının doğrulanması için yardımcı olur. Rutin EEG'de hipsaritmi tespit edilemez veya tipik EEG paternleri görülmez ise uzun süreli video EEG monitorizasyonu yapılmalıdır. Tercihen beyin MRG olmak üzere yapısal beyin anomalilerini göstermek için nörogörüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık %70-80'inde nörogörüntüleme çalışmalarında anormal bulgular saptanmaktadır. Kortikosteroid veya ACTH tedavisi verilecek ise nörogörüntüleme çalışmalarının tedaviye başlamadan önce yapılması önerilir. Bu ilaç tedavileri, önceden varolan serebral atrofiden kolay ayırt edilemeyecek şekilde BOS alanlarında genişlemeye yol açabilmektedir. Tedaviye başlamadan önce tüm hastaların böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, glukoz, magnezyum, kalsiyum, fosfor ve tam idrar analizi gibi rutin laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Mevcut bilgilerle etiyolojik neden tespit edilemeyen hastalarda serum laktat, pirüvat, plazma amonyak, idrar ve serum aminoasitleri, idrar organik asitleri, serum biyotinidaz tetkikleri, kromozom analizi de çalışılmalıdır. Beyin omurilik sıvısında hücre sayısı, protein, glukoz düzeyi, bakteriyel ve viral kültürler, pirüvat, laktat ve aminoasitler çalışılmalıdır (8).

İnfanıl spazmlı hastaların yaklaşık %60'ında etiyolojiye yönelik prenatal, perinatal, postnatal bir faktör saptanabilirken, geri kalan %40'ında belli bir faktör tespit edilememektedir. Nörodiagnostik yöntemlerdeki gelişmelerle tanı konulabilen hasta sayısı giderek artmaktadır. Hipoksik iskemi, lizensefali, şizensefali gibi serebral gelişim anomalileri, prematürite, intrauterin enfeksiyonlar gibi prenatal durumlar, travmatik doğum, nonketotik hiperglisinemi gibi metabolik bozukluklar, intrakraniyal kanama, santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi iki yüzden fazla klinik durum infanıl spazm ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların %80'inde mental gerilik, nörolojik defisit ve gelişimsel gerilik bulunmaktadır (26).

Aşılama ile infanıl spazm gelişimi arasındaki ilişki tartışılmaya devam etmektedir. Aşılama sonrası infanıl spazm gelişimi tanımlanan pek çok rapor

olmasına karşın en fazla dikkat çeken difteri-tetanoz-boğmaca aşısı ve bunlardan da boğmaca aşısı ile olan ilişkisidir. Ancak aşının bu hastalığa neden olup olmadığı da tartışmalıdır. Çünkü aşının uygulama zamanı ile infantil spazmın en sık görüldüğü zaman örtüşmektedir (27).

Genetik faktörler incelendiğinde infantil spazm hastalarının %7-17'sinde ailede febril konvülsiyon veya epilepsi öyküsü alınmaktadır. Infantil spazmın ailesel insidansının ise %3-6 arasında değiştiği görülmektedir (28).

## **2.7. Sınıflama**

İnfantil spazm günümüzde öykü, nörolojik muayene, nöromotor gelişim değerlendirilmesi ve nöroradyolojik görüntüleme bulgularına göre 3 ana gruba ayrılabilir: Semptomatik, kriptojenik ve idiyopatik. Bu sınıflama hastaların tedavisi ve takibinde yardımcı olmaktadır. İdiyopatik gruptaki hastaların uzun dönem prognozları diğer gruplara göre daha iyidir.

Kesin bir etiyolojik neden tespit edildiğinde semptomatik infantil spazm olarak adlandırılır. İnfantil spazmlı hastaların %70-75'ini bu grup oluşturur (24). Semptomatik grup, patolojinin oluştuğu zamana göre prenatal, natal, postnatal nedenler şeklinde sınıflandırılabilir (27). Beyin hasarına neden olabilecek herhangi bir bozukluk infantil spazmla ilişkilendirilebilir. İnfantil spazmla ilişkili prenatal, perinatal, postnatal nedenler Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.**İnfantil spazm ile ilişkili prenatal, perinatal, postnatal nedenler

<b>Prenatal Nedenler</b>	
• Hidrosefali	• Sturge-Weber sendromu
• Mikrosefali	• İnkontinentia pigmenti
• Hidranensefali	• Trizomi 21
• Şizensefali	• Hipoksik iskemik ensefalopati
• Lizensefali	• Konjenital enfeksiyonlar
• Polimikrogiri	• Travma
• Tuberoskleroz	

---

<b>Perinatal Nedenler</b>	
• Hipoksik iskemik ensefalopati	• İntrakraniyal kanama
• Menenjit	• Travma
• Ensefalit	

---

<b>Postnatal Nedenler</b>	
• Fenilketonüri	• Menenjit
• Piridoksin eksikliği	• Ensefalit
• Biyotinidaz eksikliği	• Dejeneratif hastalıklar
• MSUD	• Nonketotik hiperglisinemi
• Mitokondriyal ensefalopatiler	• Travma

İnfantil spazmlı hastaların olası tuberoskleroz açısından değerlendirilmesi kritik önem taşır, çünkü tuberoskleroz sıklıkla infantil spazma eşlik edebilmektedir; bu sıklık %4 ile %25 arasında değişmektedir (27). Ancak tuberosklerozun adenoma sebaceum gibi karakteristik cilt lezyonları üç yaşından önce nadiren geliştiğinden yaşamın erken yıllarında tespit etmek güçtür.

Etiyolojiye yönelik bir nedenden şüphelenildiğinde fakat tanımlanamadığında kriptojenik infantil spazm olarak adlandırılır. İnanfil spazmlı hastaların %8-42'sini bu grup oluşturur (24). Bu geniş aralık, kriptojenik tanımındaki değişiklikler ve tanı konan hastaların yaşı ile ilişkili olabilir, çünkü erken çocukluk dönemindeki gelişim düzeyinin değerlendirilmesi zordur.

İnfanfil spazma öncülük eden herhangi bir nörolojik bozukluk veya etiyolojik neden saptanamayan, semptomların başlangıcından önce normal psikomotor gelişim gösteren hastalar idiyopatik infanfil spazm grubunu oluşturur. Bazı araştırmacılar idiyopatik ve kriptojenik terimlerini birbirlerinin yerine kullanmaktadırlar. İdiyopatik vakaların yüzdesi %9-14'tür (24).

## **2.8. Ayırıcı Tanı**

İnfanfil spazm tanısı, motor fenomenin anne ve babalar ve hatta hekimler tarafından sıklıkla nöbet olarak değerlendirilmemesi nedeniyle haftalarca, hatta aylarca gecikebilmektedir. İnfanfil spazmlı hastalara çoğunlukla Moro refleksi, infanfil kolik, irkilme reaksiyonu gibi tanılar konmaktadır. Anne ve babalar da, uykuda olan hipnagojik jerkler, gövde ve ekstremitelerde nonpileptik fleksör-ekstansör postür ve diğer miyoklonik aktivite tipleri ile infanfil spazmı karıştırabilmektedirler (8).

Çocukluk çağının epileptik olmayan paroksizmal olayları; tekrarlayan, aralıklı motor hareketler, somatik belirtiler ve davranışsal değişiklikleri içine alan karışık bir durumdur ve sıklıkla infanfil spazm ile karışabilmektedir (29). Nonpileptik paroksizmal olaylarda, olay sırasında elektroensefalografi değişikliği görülmez. Danimarka'dan bildirilen bir çalışmada epilepsi tanısı konulan çocukların %39'una yanlış teşhis konduğu ve bu teşhislerin yaklaşık %47'sinin nonpileptik paroksizmal olaylardan oluştuğu görülmüştür (30). İnfanfil spazm ile karışabilen nonpileptik paroksizmal olaylar arasında selim uyku miyoklonisi, infanfil kolik, senkop, katılma nöbeti, ürperme atakları, mastürbasyon, Sandifer sendromu, bening paroksizmal yukarı bakış, hiperekpleksiya, artan Moro refleksi sayılabilir.

İnfanfil spazmı taklit edebilen epileptik sendromlar arasında ise selim miyoklonik epilepsi, erken miyoklonik ensefalopati, erken infanfil epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu), miyoklonik-astatik epilepsi (Doose sendromu), atonik epilepsi, miyoklonik epilepsi, erken başlangıçlı Lennox-Gastaut sendromu, ağır miyoklonik epilepsi (Dravet sendromu) ve asimetrik infanfil spazmı taklit eden parsiyel nöbetler sayılabilir (31).

İnfanfil spazmın epileptik ve nonpileptik diğer olaylar ile ayırıcı tanısı için video EEG monitorizasyon çalışmaları da gerekebilmektedir (8).

### 2.8.1. İnfantil Spazm ile İlişkili Epileptik Sendromlar

Erken infantil epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu), erken miyoklonik ensefalopati ve Lennox-Gastaut sendromu infantil spazmdan ayrımı zor, ortak patofizyolojik özelliklere sahip, farklı yaşlarda ortaya çıkan, birbirine dönüşebilme özelliklerine sahip (**Şekil-2.1**) ancak birbirleriyle ilişkisi henüz net açıklanamamış bozukluklardır (32).

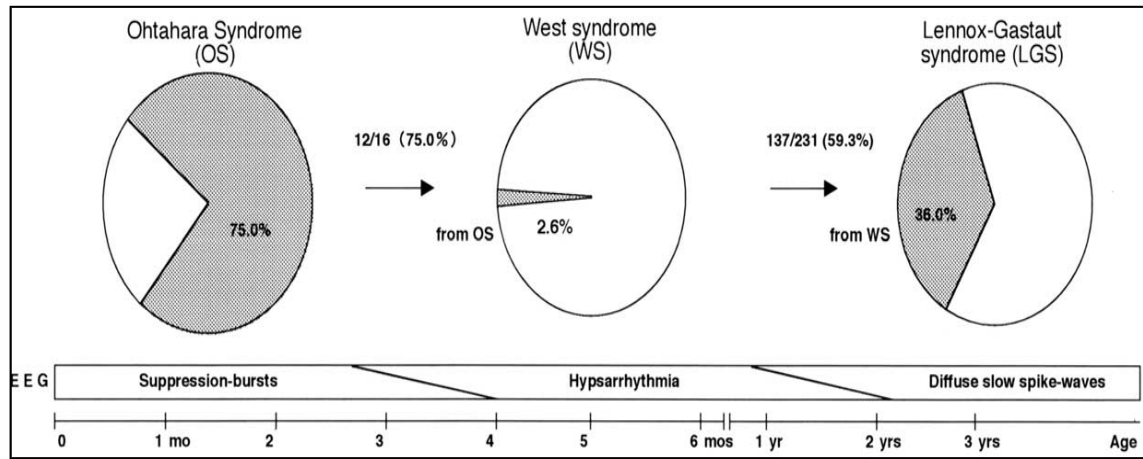
Yenidoğanlardaki ciddi epileptik ensefalopati tablolarından biri olan erken infantil epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu) 1976 yılında Ohtahara tarafından tanımlanmıştır. Hastalık yaşamın ilk üç ayında ardışık tonik kasılmalarla başlar. Tonik kasılmalar 1-10 sn kadar süren fleksör veya ekstansör hareketler şeklindedir, bu kasılmaların sayısı günde 100'ü geçebilir. Hastalarda fokal klonik nöbetler de görülebilir. Elektroensefalografide 2-6 saniye süren yoğun yüksek voltajlı multifokal diken dalgaları takiben 3-5 saniye süreli voltaj baskılanması (supresyon-burst) saptanır (32,33). Etiyolojiden sıklıkla yapısal beyin anomalileri sorumludur. Bu sendromda nöbetler tedaviye dirençlidir. Mortalitesi yüksektir. İnfantil spazm ile arasındaki en önemli fark supresyon-burst paterninin uyku ve uyanıklık EEG'sinde süreklilik göstermesi, infantil spazmda ise hipsaritmi görülmesidir. İnfantil spazmlı hastalarda hipsaritminin supresyon-burst varyantı da görülebilir. Bu iki sendromun ayrımı hasta yaşı ve öykü ile mümkündür. Ohtahara sendromunda spazmlar hem uykuda hem uyanık dönemde görülebilirken, infantil spazmda sıklıkla uyanık dönemde görülür (8).

Erken miyoklonik ensefalopati de yaşamın ilk üç ayında başlayan EEG'de voltaj supresyonunun görüldüğü kötü gidişli bir epileptik ensefalopati durumudur. Yaşamın ilk üç ayında başlaması, ensefalopati olması, tedaviye dirençli seyretmesi ve EEG bulgularıyla Ohtahara sendromu ile benzerlikler gösterir (34). Yapısal bozuklukların sıklıkla görüldüğü Ohtahara sendromunun aksine metabolik ve genetik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Hastaların önemli bir kısmı erken yaşlarda kaybedilmekte, sağ kalan hastalarda ise dirençli nöbetler ve ciddi psikomotor retardasyon görülmektedir (35).

Lennox-Gastaut sendromu, tonik ve atonik nöbetler, atipik absans, orta ya da ağır bilişsel bozukluk ve interiktal EEG'de 1,5-2 Hz'lik yaygın yavaş diken dalga aktivitesi ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir. Hastalığın başlama yaşı 1-7 yaş arasında değişir ve nöbetlerin başlamasını takip eden ilk bir yılda hastaların nörokognitif fonksiyonları ilerleyici olarak bozulur. Büyük çoğunluğu semptomatiktir,

sadece 1/3'ü kriptojeniktir. Hastaların önemli bir bölümünde öncesinde infantil spazm vardır (36).

Ohtahara sendromu tanısı ile takip edilen hastaların yaklaşık %71'i infantil spazma, infantil spazmlı hastaların ise ortalama %17'si Lennox-Gastaut sendromuna dönüşür. Beyin maturasyon süreci ortak patofizyolojik mekanizmanın temelini oluşturur ancak niye her hastada bu dönüşümün görülmediği açıklanamamaktadır, bu ilişkiyi anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (26).



**Şekil 2.1.** Ohtahara sendromu, West sendromu ve Lennox-Gastaut sendromunun birbirlerine dönüşümü (32).

## 2.9. Tedavi

İnfanfil spazm tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına karşın henüz standart bir tedavi yaklaşımı oluşturulamamıştır. Mevcut çalışmaların retrospektif veya sınırlı prospektif çalışmalar olması, tüm çalışmalarda EEG verilerinin bulunmaması, düzelme kriteri olarak bazı çalışmalarda spazm sayısında azalma kullanılırken bazılarında spazmların tamamen sonlanmasının kabul edilmesi gibi kısıtlayıcı faktörler bunda etkindir. Tedavideki amaç en az ilaç sayısı ile en iyi hayat kalitesini sağlamaktır. İnfantil spazm tedavisinde çeşitli medikal tedaviler ve seçilmiş vakalarda cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir.

2007'de yapılan bir anket çalışmasında epilepsi cerrahisi öncesinde 1 ile 3 arasında monoterapi tedavisinin tercih edildiği, tuberosklerozlu veya semptomatik etiyolojili hastalarda ilk seçenek tedavi olarak vigabatrin seçildiği bildirilmiştir (37,38). 2016'da yeni infantil spazm tanısı konan hastaların değerlendirildiği çok merkezli

prospektif bir çalışmadan elde edilen veriler 3 aylık tedavi süreci sonrasında ACTH, oral steroid veya vigabatrin gibi standart tedavi alan hastalarda %46 oranında spazmlarda ve hipsaritmiye düzelme olduğunu, standart olmayan tedavi seçenekleri kullanan hastalarda ise bu oranın %9 olduğunu göstermiştir (39).

### 2.9.1. Medikal tedavi

Sorel ve Dusaucy-Bauloy 1958'de, ACTH tedavisinin infantil spazm hastalarında spazmları ve hipsaritmiyi düzelttiğini yayınlamışlardır. Bu gelişmenin ardından ACTH ve kortikosteroidler ile çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak metodolojik problemler, sonuçları yorumlamadaki güçlükler, spontan remisyon durumunun anlaşılmasını engellemesi, tedavi süreleri ile ilaç dozlarındaki değişkenlik gibi faktörler neticesinde tedavilerin birbirlerine üstünlükleri net gösterilememiştir (40).

İnfanfil spazm tedavisinde ilk seçenek tedaviler ACTH, vigabatrin, prednizolon, piridoksin olarak sayılabilir. İkinci seçenek tedaviler arasında ise benzodiazepinler, valproik asit, lamotrijin, topiramet, zonisamid, levetiresetam yer almaktadır. Alternatif tedavi seçeneği olarak ketojenik diyetle de çalışmalar yapılmıştır (41).

2004 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi ve Çocuk Nörolojisi Derneği tarafından infantil spazmın kısa süreli kontrolü ve hipsaritminin giderilmesinde ACTH'nın muhtemelen etkili olduğu (kanıt düzeyi B) ancak tedavi süresi ve optimal dozla ilgili yeterli kanıt olmadığı açıklandı. Oral kortikosteroidlerin ise infantil spazm tedavisinde etkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunmadığı sonucuna varıldığı bildirildi (42).

ACTH dozunun çoğunlukla 150 IU/m<sup>2</sup>/gün kullanımında etkin olduğu bulunmuştur (43). Bununla birlikte daha düşük dozda ve kısa süreli tedavi protokolleri son zamanlarda tercih edilmeye başlanmıştır.

Riikonen (44) piridoksin eksikliği veya bağımlılığı olasılığını ortadan kaldırmak için tedaviye ilk 3-4 gün 150 mg/kg oral piridoksin ile başlanmasını önermektedir. Yanıt alınmaması halinde tercihen doğal ACTH'nın etiyoloji ve klinik yanıtı göre 3-6 IU/kg/gün arasında değişen dozlarda uygulanmasını önermektedir. Sentetik ACTH türevlerinin yan etki potansiyelinin daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu yan etkiler kilo alma, Cushingoid görünüm, hiperglisemi, hipertansiyon, elektrolit bozuklukları, fırsatçı enfeksiyonlar, uyku ve davranış bozuklukları, kemik dansitesinde



azalma, intravasküler pıhtılaşmayla beraber cilt döküntüsü ve hatta ölüm gibi yan etkilerdir (43).

Bir çalışmada iki haftalık hormonal tedavi ile spazm kontrolünün vigabatrinden daha iyi olduğu bildirilmiştir. 2004'te çok merkezli, randomize kontrollü yapılan çalışmada, infantil spazmlı 107 infanтта vigabatrin ile hormonal tedavi (oral prednizolon veya ACTH'nın sentetik bir analogu olan intramüsküler tetrakosaktid depo) karşılaştırılmıştır. Sentetik ACTH veya prednizolon ile tedavi edilen hastaların %73'ünde, vigabatrin ile tedavi edilen hastaların ise %54'ünde tedavinin 13-14. günlerinde spazmların sonlandığı gözlenmiştir (24,45). Bununla birlikte, 2005'te yapılan takip çalışması, hormonal tedavinin başlangıçta spazmları vigabatrinden daha iyi kontrol ettiği halde, 12-14 ay sonraki süreçte hormonal tedavi ve vigabatrin grubundaki hastaların nöbetsizlik oranlarının benzer olduğunu göstermiştir (24,46).

Eski çalışmalar, ACTH'nın etkililiğinin %50 ile %67 arasında olduğunu bildirmektedirler (24).

1990 ile 2005 yılları arasında yapılan 4'ü randomize kontrollü olmak üzere toplam 12 çalışmada vigabatrin ile spazmların sonlanma yüzdesi %11-78 arasında değişmektedir. Spazmların etiyolojisi bu oranı etkilemektedir. Vigabatrin, tuberoskleroz ve diğer semptomatik etiyolojili hastalarda en etkili yöntemdir (24). Ancak nonketotik hiperglisemili hastalarda epileptik ensefalopatiyi artıracığından önerilmez. Vigabatrine bağlı ciddi yan etkiler de bildirilmiştir. En sık hipotoni ve huzursuzluk görülür. Vigabatrin kullanan çocuk hastalarda %25-35 oranında konsantrik görme alanı defekti bildirilmiştir (47).

Hrackovy ve ark.(8), ulaşılabilir verileri inceleyerek bazı sonuçlara varmışlardır: 1) Oral kortikosteroid ve ACTH karşılaştırıldığında büyük çoğunlukla ACTH'nın daha etkili olduğu düşünülmektedir. 2) ACTH'nın yüksek doz veya düşük doz kullanımlarında etkinlik açısından birbirlerine üstünlüklerine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. 3) Hastaların %25-33'ünde tedaviye ilk yanıtta sonra relaps gelişmektedir. 4) Vigabatrin tuberosklerozlu hastalarda özellikle etkili görünmektedir. 5) Tedaviye yanıt genellikle 1-2 hafta içerisinde belli olmakta ancak bu yanıtı önceden gösterebilecek bir faktör bulunmamaktadır.

### **2.9.2. Cerrahi Tedavi**

MRG ve PET ile fokal veya multifokal kortikal lezyonların tanımlanması, dirençli nöbetleri olan bazı hastalar için cerrahi tedavi seçeneğinin gündeme alınmasına

imkan sağlamıştır. Yapılan az sayıda çalışmaya ve bu çalışmalardaki kısıtlılıklara rağmen, fokal kortikal anormallik saptanan ve medikal tedaviye direnç gösteren bir grup iyi seçilmiş hastada fokal kortikal rezeksiyon ya da hemisferektominin tedaviye katkı sağlayabileceğinden bahsedilebilir (48).

## 2.10. Prognoz

İnfantil spazmda prognoz farklılıklar gösterir ve doğrudan etiyoloji ile ilişkilidir. İdiyopatik etiyolojili hastalarda prognoz daha iyidir. Semptomatik infantil spazmlı hastaların yalnızca %14'ünde normal veya sınırda normal bilişsel gelişim görülürken, idiyopatik infantil spazmlı hastalarda bu oran %28-50 arasındadır. Hastaların %70'inde ağır mental retardasyon mevcuttur, çoğunlukla otistik özellikler veya hiperaktivite gibi psikiyatrik problemler de eşlik eder.

Yılmaz ve ark.'ın 206 infantil spazmlı hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında iki yıllık izlem sonunda hastaların %12'sinin normal gelişimsel özellikler seğılediğı, geri kalanında ise farklı derecelerde gelişimsel gerilik olduğu, %90'ında epileptogenezisin devam ettiği saptanmıştır. Etiyoloji, spazm başlangıcından önce diğer nöbet tiplerinin varlığı, anormal nörolojik muayene bulguları, başlangıç tedavisine yanıt ve infantil spazmdan sonra diğer nöbet tiplerinin gelişimi anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur (49).

Altmış yedi hastanın dahil edildiğı bir çalışmada hastalar ortalama 31 ay takip edilmiştir ve hastaların %16'sının normal gelişim gösterdiği, %47'sinde ise nöbetlerin devam ettiği saptanmıştır. Semptomatik etiyolojili hasta grubunda (%54) kriptojenik etiyolojili gruba (%23) göre daha yüksek oranda nöbet rekürrensi saptandığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada, hastaların %17'sinde Lennox-Gastaut sendromu geliştiğı bildirilmiştir. Çalışmada en önemli iyi prognostik etken idiyopatik/kriptojenik etiyolojidir (26).

Olumlu prognostik faktörler arasında şunlar belirtilmiştir (24):

- Kriptojenik veya idiyopatik etiyoloji
- Başlangıç yaşı 4 aydan sonra
- Atipik spazmların olmaması
- Asimetrik EEG anormalliklerinin olmaması
- Semptomların başlangıcı ile tedavi başlanması arasındaki sürenin kısa olması

– Tedaviye erken yanıt alınması

### **2.10.1. Mortalite**

İnfanıl spazmda ölüm oranı oldukça yüksektir. Ancak gelişmiş ülkelerde iyileşen tıbbi bakım imkanları nedeniyle bu oran giderek düşmektedir. Hastalarda erken ölüm hızı %5-31 arasında değişir (24). Konjenital beyin malformasyonları, genetik bozukluklar, enfeksiyonlar erken ölümle ilişkilidir. İnfantil spazmlı 207 Finlandiyalı hastanın prospektif olarak beş dekat takip edildiği bir çalışmada, ölen 102 hastanın 98'i semptomatik etiyolojili hastalardı. Ölümlerin %33'ünün 10 yaş altında gerçekleştiği bildirilmiştir. Ortalama ölüm yaşı 19 yaş, genel ortalama yıllık ölüm hızı 15,3/1000 hasta-yıl saptanmıştır. En sık ölüm nedeni pnömonidir, nöbetlere bağlı ölüm ise nadir bildirilmiştir (50).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda 2009 ile 2017 yılları arasında "infantil spazm" tanısı ile takip edilen hastaların verileri geriye dönük dosya taraması yapılarak incelendi. Çalışmaya 53'ü erkek, 41'i kız 94 hasta dahil edildi.

Hastaların cinsiyet, gestasyonel yaş, postnatal yaş, öz geçmiş ve soy geçmiş özellikleri, detaylı prenatal, natal, postnatal öyküleri, sistemik ve nörolojik muayeneleri, spazmlara eşlik eden bulguları, spazmlardan önceki nöromotor gelişim basamakları kaydedildi. Hastaların doğumda, infantil spazm tanısı aldığı ve son kontroldeki baş çevresi ölçümleri izlem çizelgelerinde cinsiyete ve yaşa göre değerlendirildi. Cinsiyete ve yaşa göre baş çevresi ölçümünün <3 persentil olması mikrosefali, >97 persentil olması makrosefali olarak tanımlandı. Hastaların nöbet süresi, sıklığı, spazmdan önce nöbet varlığı, infantil spazm sonrası diğer nöbet tiplerinin gelişip gelişmediği incelendi. Hastaların spazm başlama yaşı 0-3 ay, 4-6 ay, 7-12 ay ve 12 ay üstü olmak üzere dört grupta değerlendirildi. Spazm tipleri fleksör, ekstansör, mikst (fleksör-ekstansör) şeklinde üç ana grupta incelendi.

Hastaların beyin MRG ve/veya BBT, EEG ve laboratuvar bulguları incelendi. Laboratuvar incelemelerinde temel hematolojik ve biyokimyasal parametreler, gerekli görülen hastalarda yapılmış olan metabolik hastalık taramaları, beyin omurilik sıvısı incelemeleri, genetik test sonuçları kaydedildi.

Uyku ve uyanıklık EEG incelemeleri uluslararası 10-20 sistemine göre 16 kanallı elektroensefalogram cihazı ile yapıldı. Elektroensefalografiler Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı öğretim üyesi tarafından değerlendirildi. EEG'de zemin aktivitesi düzensizlik ve yavaşlama, asimetri, normal olmak üzere 3 grupta sınıflandırıldı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EEG bulguları kaydedildi. EEG bulguları hipsaritmi, fokal epileptik aktivite, jeneralize epileptik aktivite, supresyon burst paterni şeklinde dört ana grupta incelendi.

İnfantil spazm tanısı için tipik nöbetler, mental ve motor gelişimde duraklama/gerileme, karakteristik EEG bulgularından oluşan triad kullanıldı. En az iki bulgunun varlığı tanı için yeterli kabul edildi (51,52).

Hastalar etiyolojik açıdan idiyopatik, kriptojenik, semptomatik olmak üzere üç ana grupta toplandı. İnfantil spazma öncülük eden herhangi bir nörolojik bozukluk veya

etiyojik neden saptanamayan, semptomların başlangıcından önce normal nöromotor gelişim gösteren hastalar idiyopatik infantil spazm; etiyojiye yönelik bir nedenden şüphelenilen fakat net tanımlanamayan hastalar kriptojenik infantil spazm; kesin bir etiyojik neden tespit edilen hastalar ise semptomatik infantil spazm grubu olarak kabul edildi.

Hastaların tedaviye başlama yaşı ay olarak belirlendi. Spazmların başlangıcı ile tedavi başlanması arasında geçen süre tedavi gecikme süresi olarak tanımlandı, her hasta için gün olarak belirlendi; 0-15 gün, 16-30 gün, 31-90 gün ve 90 gün üstü olmak üzere dört grupta değerlendirildi. Hastalarda başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçlar ve başlangıç tedavisine alınan yanıtlar kaydedildi. Tedaviye yanıt klinik bulgular ve tedavi sonrası çekilen EEG bulguları ile değerlendirildi. ACTH tedavisinde sentetik ACTH preparatı tetrakosaktidin (synacthen depot ampül) ilk 6-8 hafta haftada 2 gün, sonraki 2 hafta haftada 1 gün, sonrasında 2 haftada bir 1 gün olacak şekilde, 3-6 IU/kg dozda, toplam 16-18 doz uygulanması planlandı ancak hastanın tedaviye verdiği yanıt ve yan etki durumuna göre tedavi süresi ve şeklinin değişiklik gösterebildiği görüldü. Aşırı huzursuzluk, enfeksiyon, alerjik reaksiyon, hipertansiyon, hiperglisemi gibi yan etkiler gelişmesi halinde ACTH dozuna ara verildi veya tedavide ilaç değişikliğine gidildi. Devam tedavisinde kullanılan ilaçlar, devam tedavisinin başlangıç tedavisinden ne kadar süre sonra başladığı, devam tedavisine yanıt durumu kaydedildi. Tüm ilaçlar için tedavi yanıtı iki grupta değerlendirildi: İlk 1 aylık süreçte spazmların tamamen sonlanması veya %50'den fazla azalması halinde tedaviye "yanıt var", aksi durumda "yanıt yok" olarak kabul edildi. Spazmların sonlanmasından sonra spazm periyotlarının tekrar başlaması "relaps" olarak kabul edildi.

Hastaların takipteki nöromotor gelişim durumu, almakta oldukları tedaviler ve nöbet durumu kaydedildi. Toplam takip süreleri ay olarak değerlendirildi. Tedavi durumu antiepileptik ilaçsız (nöbetsiz) takip edilen hastalar, monoterapi alanlar, ikili ilaç kombinasyonu kullananlar, çoklu ilaç kombinasyonu kullanan hastalar şeklinde 4 grupta toplandı. Nöromotor gelişim durumu klinik bulgular ve nörolojik muayeneye göre değerlendirildi.

Hastalarda son 6 aylık izlemde ilaçsız veya monoterapi, ikili ilaç kombinasyonu ile nöbet olmaması "iyi prognoz", nöbet devam etmesi veya çoklu ilaç kullanımı "kötü prognoz" göstergesi olarak kabul edildi. Hastaların yaşları ile uyumlu motor ve bilişsel becerilere sahip olmaları "iyi prognoz", yaşlarına göre psikomotor gerilik olması "kötü prognoz" olarak değerlendirildi.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi için "Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0" yazılımı kullanıldı. Nicel değişkenlerin tanımlanmasında ortalama  $\pm$  standart sapma, nitel değişkenlerin tanımlanmasında ise sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme Pearson Ki-kare analizi, Fisher'in kesin Ki-kare analizi ve lojistik regresyon analizi ile yapıldı. P değerinin  $<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda 2009 ile 2017 yılları arasında infantil spazm tanısı ile izlenen 94 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 53'ü (%56,4) erkek, 41'i (%43,6) kız ve erkek/kız oranı 1,29/1 idi. Ortalama başvuru yaşı  $6,98 \pm 4,73$  ay idi. Tanı alan en küçük hasta 3 günlük, en büyük hasta 24 aylık idi. Hastaların ortalama takip süreleri  $31,4 \pm 25,6$  ay, minimum takip süresi bir hasta hariç olmak üzere 6 ay, maksimum takip süresi ise 96 ay olarak bulundu.

### 4.2. Öz geçmiş

Hastaların prenatal, natal, postnatal özellikleri değerlendirildi. 94 hastanın 36'sında (%38,3) prenatal, 54'ünde (%57,4) natal, 48'inde (%51) postnatal risk faktörü tespit edildi. En sık görülen prenatal risk faktörleri çoğul gebelik (%11,8) ve preeklampsi (%8,8) idi. Hastaların %12,8'inde fetus hareketlerinde azalma olduğu saptandı. Diğer prenatal risk faktörleri annede idrar yolu enfeksiyonu, gestasyonel diyabetes mellitus, oligohidramnios, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, hipertansiyon, erken membran rüptürü idi. En sık görülen natal risk faktörleri hipoksik doğum (%28,1), SGA doğum (%18,1), prematürite (%12,8) idi. Ortalama gestasyon yaşı  $38,9 \pm 2,3$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $2922 \pm 577,3$  gram idi. Doğumdaki baş çevresi ölçümünün değerlendirilmesinde 57 hastanın (%60,7) baş çevresi persentili 3-97 persentilde idi, 16 hastada (%17) mikrosefali, 1 hastada (%1,1) makrosefali saptandı; 20 hastanın (%21,3) ise doğumda baş çevresi ölçümü bilinmiyordu. 94 hasta içerisinde en sık görülen postnatal risk faktörleri hipotoni (%22,3) ve yenidoğan döneminde konvülsiyon (%18,1) idi. Diğer postnatal risk faktörleri yenidoğan sarılığı, yenidoğan döneminde hipoglisemi, apne idi. Tablo 4.1'de prenatal, natal, postnatal risk faktörleri gösterilmiştir. Hastalara ait doğum bilgileri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

### 4.3. Soy geçmiş

Hastalar soy geçmiş özellikleri açısından değerlendirildiğinde 57'sinde (%60,6) bulgu saptandı. Ortalama anne yaşı  $30,7 \pm 6,9$  yıl, ortalama baba yaşı  $34,1 \pm 6,7$  yıl olarak

hesaplandı. Anne-baba akrabalık öyküsü %31,9 olarak tespit edildi. Soy geçmiş özelliklerinde en sık saptanan bulgular abortus/bebek ölümü (%33) ve epilepsi (%24,5) idi. Hastaların soy geçmiş özellikleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.1 Prenatal, natal, postnatal risk faktörleri\***

<b>Prenatal risk faktörleri</b>	<b>Hasta sayısı, yüzdesi (n=36) n (%)</b>
▪ Çoğul gebelik	4 (11,1)
▪ Preeklampsi	3 (8,3)
▪ Oligohidramnios	3 (8,3)
▪ Gestasyonel diyabetes mellitus	3 (8,3)
▪ Annede idrar yolu enfeksiyonu	3 (8,3)
▪ EMR	3 (8,3)
▪ İlaç kullanımı	2 (5,6)
▪ Sigara kullanımı	2 (5,6)
▪ Kronik hipertansiyon	2 (5,6)
▪ Diğer	11 (30,6)
<b>Natal risk faktörleri</b>	<b>Hasta sayısı, yüzdesi (n=54) n (%)</b>
▪ Hipoksik doğum	27 (50)
▪ SGA	17 (31,4)
▪ Prematürite	12 (22,2)
<b>Postnatal risk faktörleri</b>	<b>Hasta sayısı, yüzdesi (n=48) n (%)</b>
▪ Hipotoni	21 (43,7)
▪ Yenidoğan konvülsiyonu	17 (35,4)
▪ Yenidoğan sarılığı	7 (14,5)
▪ Yenidoğan hipoglisemisi	4 (8,3)
▪ Apne	4 (8,3)
▪ Beslenme güçlüğü	3 (6,2)
▪ Diğer	4 (8,3)

\*Hastaların bazılarında iki veya daha fazla risk faktörü mevcuttu.



**Tablo 4.2 Doğum özellikleri**

<b>Doğum şekli</b>	<b>Hasta sayısı, yüzdesi (n=94) n (%)</b>
▪ Sezaryen	54 (57,4)
▪ Normal spontan vajinal yol	40 (42,6)
<b>Doğum yeri</b>	<b>Hasta sayısı, yüzdesi (n=94) n (%)</b>
▪ Hastane	93 (98,9)
▪ Ev	1 (1,1)
<b>Gestasyon yaşı</b>	<b>Hasta sayısı, yüzdesi (n=94) n (%)</b>
▪ Term	82 (87,2)
▪ Preterm	12 (12,8)
<b>Doğum haftasına göre vücut ağırlığı</b>	<b>Hasta sayısı, yüzdesi (n=94) n (%)</b>
▪ AGA	77 (81,9)
▪ SGA	17 (18,1)

**Tablo 4.3 Soy geçmişe ait bulgular\***

<b>Bulgu</b>	<b>Hasta sayısı, yüzdesi (n=94) n (%)</b>
▪ Abortus/bebek ölümü	31 (33)
▪ Anne-baba akrabalığı	30 (31,9)
▪ Ailede epilepsi	23 (24,5)
▪ Ailede mental retardasyon	9 (9,6)
▪ Diğer nörolojik hastalık	8 (8,5)
▪ Benzer hastalık	2 (2,1)

\*Hastaların bazılarında iki veya daha fazla soy geçmiş özelliği mevcuttu.

#### **4.4. İlk Başvuru Anındaki Fizik Muayene Bulguları**

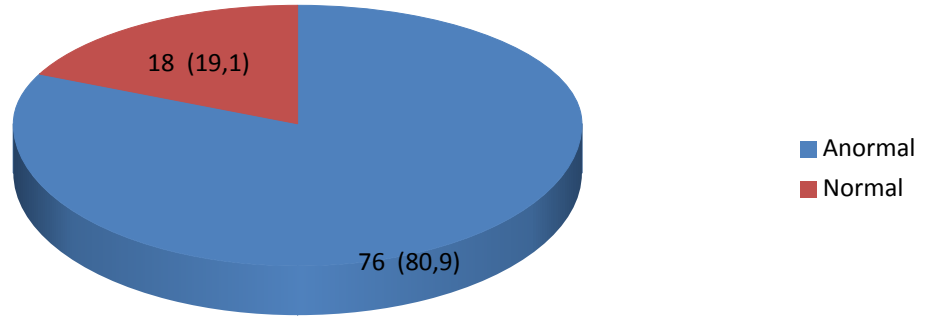
İnfantil spazm tanısı ile izlenen 94 hastanın ortalama başvuru yaşı  $6,98 \pm 4,73$  ay idi. Hastaların antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4 İlk başvurudaki antropometrik ölçümler (n=94)**

	<3 persentil n (%)	3-97 persentil n (%)	>97 persentil n (%)
<b>Vücut ağırlığı</b>	12 (12,8)	80 (85,1)	2 (2,1)
<b>Boy</b>	9 (9,6)	83 (88,3)	2 (2,1)
<b>Baş çevresi</b>	35 (37,2)	57 (60,7)	2 (2,1)

**Şekil 4.1 İlk başvurudaki nörolojik muayene**

**İlk başvurudaki nörolojik muayene n (%)**



İlk başvuru anında 94 hastanın 76'sında (%80,9) anormal nörolojik muayene bulguları saptandı (Şekil 4.1). Hastaların 30'unda (%31,9) diğer sistem muayenelerinde anormal bulgular (dismorfik özellikler, cilt bulguları, kardiyak bulgular) tespit edildi. Hastalarda en sık görülen dismorfik bulgular yüksek damak ve burun kökü basıklığı, diğer dismorfik bulgular ise sindaktili, polidaktili, mongoloid yüz görünümü, yarık dudak, mikrognați, hipogenitalya, büyük kulaklar idi. Hastaların 8'inde cilt muayenesinde 1-3 adet cafe au lait lekesi saptandı ancak takipte nörofibromatozis lehine bulgu saptanmadı. Hipopigmente makül saptanan 5 hastanın 2'sinde tuberoskleroz saptandı.

#### 4.5. Nöbet Özellikleri

Hastaların nöbet başlangıç yaş aralıkları değerlendirildiğinde, 94 hastanın 86'sında (%91,4) nöbetlerin bir yaşın altında başladığı görüldü. Nöbet başlangıç yaş aralıkları ve cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Hastaların nöbet başlangıç yaş aralıkları ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5 Hastalarda nöbet başlangıç yaş aralıkları ve cinsiyete göre dağılımı**

Yaş (ay)	Erkek n (%)	Kız n (%)	Toplam n (%)
≤ 3	18 (51,4)	17 (48,6)	35 (100)
4-6	16 (45,7)	19 (54,3)	35 (100)
7-12	12 (75)	4 (25)	16 (100)
>12	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (100)

Hastaların tanı aldıkları ortalama yaş  $7,01\pm 4,8$  ay idi. Tanı alan en küçük hasta 3 günlük, en büyük hasta 24 aylık idi. İnfantil spazm tanısı ile tedavi başlama yaşı ortalama  $6,8\pm 5,04$  ay idi. Nöbet başlangıcı ile tedavi başlangıcı arasındaki süre hastaların 38'inde (%40,4) 0-15 gün, hastaların 21'inde (%22,3) 16-30 gün, hastaların 18'inde (%19,2) 31-90 gün, hastaların 17'sinde (%18,1) >90 gün olarak bulundu. Nöbet başlangıcı ile tedavi başlanması arasında geçen süre Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6 Hastalarda nöbet başlangıcı ile tedavi başlanması arasında geçen süre**

Nöbet başlangıcı ile tedavi başlangıcı arasındaki süre (gün)	Sayı, yüzde n (%)
0-15	38 (40,4)
16-30	21 (22,3)
31-90	18 (19,2)
> 90	17 (18,1)
<b>Toplam</b>	<b>94 (100)</b>

İnfanıl spazm tanısı ile takip edilen hastaların %27,7'sinde (26/94) infanıl spazm öncesi diğer nöbet tiplerinin varlığı saptandı. Hastaların %18,1'inde (17/94) yenidoğan konvülsiyonu mevcuttu. 51 hastada (%54,3) infanıl spazmdan sonra diğer nöbet tiplerinin gelişmiş olduğu tespit edildi. Etiyoloji ile infanıl spazm öncesinde nöbet varlığı değerlendirildiğinde spazm öncesinde nöbet görölme sıklığı idiyopatik etiyojili hastalarda %6,3 idi ve anlamlı oranda düşük saptandı (**p=0,048**). Semptomatik etiyojide spazmlardan önce nöbet varlığı %34,5, kriptojenik grupta ise %30,4 idi. Semptomatik grupta spazmlardan önce nöbeti olan hastaların %68,4'ünde hipoksik iskemik ensefalopati mevcuttu (**p=0,002**).

Hastaların nöbet tipleri değerlendirildiğinde %86,2'sinde (81/94) spazm tipi nöbet, %13,8'inde (13/94) jeneralize tip nöbet tanımlandı. Spazm tipi nöbeti olan hastalarda en sık fleksör tip spazm (%39,4), jeneralize nöbeti olan hastalarda ise en sık tonik tip nöbet (%11,7) saptandı. Hastaların nöbet tipleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir. İnfanıl spazm ile takip edilen hastalarda nöbetler tek veya küme halinde olabilmekte idi. Hastaların büyük çoğunluğunda (%47,9) nöbet süresi 1 dakikadan kısa süreli idi. Hastaların nöbet süresi ve sayısı Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7 Nöbet tipleri**

<b>Nöbet tipleri</b>	<b>Hasta sayısı, yüzde (n=94) n (%)</b>
<b>Spazm tipi nöbet</b>	
▪ Fleksör	37 (39,4)
▪ Ekstansör	15 (16)
▪ Mikst	29 (30,9)
<b>Jeneralize tip nöbet</b>	
▪ Tonik	11 (11,7)
▪ Atonik	1 (1,1)
▪ Miyoklonik	1 (1,1)

**Tablo 4.8 Nöbet süresi ve sayısı**

Nöbet süresi (dakika)	Hasta sayısı, yüzde (n=94) n (%)
▪ < 1	45 (47,9)
▪ 1-5	40 (42,5)
▪ > 5	9 (9,6)
Nöbet sayısı ( /gün)	Hasta sayısı, yüzde (n=94) n (%)
▪ < 5	36 (38,3)
▪ 5-10	33 (35,1)
▪ > 10	25 (26,6)

#### 4.5. Etiyoloji

Etiyolojik açıdan hastalar incelendiğinde %58,5 (55/94) semptomatik, %24,5 (23/94) kriptojenik, %17 (16/94) idiyopatik olarak değerlendirildi. Semptomatik gruptaki hastalar kraniyal MRG ve ayrıntılı laboratuvar bulguları ile saptandı. Semptomatik etiyojide en sık görülen nedenler hipoksik iskemik ensefalopati (%25,5) ve santral sinir sistemi malformasyonları (%17) idi. Hastaların etiyojik sınıflandırma ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 4.9’da, semptomatik gruptaki hastaların kendi içerisinde (n=55) ve tüm hastalar içerisindeki (n=94) etiyojik dağılımı ise Tablo 4.10’da gösterilmiştir. Cinsiyete göre etiyojik dağılım incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.9 Hastaların etiyojik sınıflandırma ve cinsiyete göre dağılımları**

Etiyoloji	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam
▪ Semptomatik	26 (47,2)	29 (52,8)	55 (100)
▪ Kriptojenik	6 (26)	17 (74)	23 (100)
▪ İdiyopatik	9 (56,2)	7 (43,8)	16 (100)

**Tablo 4.10 İnfantil spazmlı hastaların semptomatik etiyolojik sınıflandırması**

Etiyoloji	Sayı, yüzde (n=55)	Sayı, yüzde (n=94)
	n (%)	n (%)
Hipoksik iskemik ensefalopati	24 (43,6)	24 (25,5)
SSS malformasyonu	16 (29,1)	16 (17)
▪ Şizensefali	4 (7,3)	4 (4,2)
▪ Korpus kallozum agenezisi	4 (7,3)	4 (4,2)
▪ Pakigiri, lizensefali	4 (7,3)	4 (4,2)
▪ Dandy Walker Malformasyonu	1 (1,8)	1 (1,1)
▪ Chiari malformasyonu	1 (1,8)	1 (1,1)
▪ Hemimegalensefali	1 (1,8)	1 (1,1)
▪ Fokal kortikal displazi	1 (1,8)	1 (1,1)
İntrakraniyal kanama	4 (7,3)	4 (4,2)
Kromozom anomalisi	3 (5,5)	3 (3,2)
▪ Trizomi 21		
Tuberoskleroz	2 (3,6)	2 (2,1)
Menenjit	1 (1,8)	1 (1,1)
Neonatal nonketotik hiperglisinemi	1 (1,8)	1 (1,1)
İnfantil nöronal seroid lipofusinozis	1 (1,8)	1 (1,1)
Diğer	3 (5,5)	3 (3,2)
<b>Toplam</b>	<b>55 (100)</b>	<b>55 (58,5)</b>

Etiyolojik sınıflandırmaya göre nöbet tipleri Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Semptomatik ve kriptojenik grupta en sık fleksör spazm görülürken, idiyopatik grupta en sık mikst spazm saptanmıştır. Etiyolojiye göre nöbet tipleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Semptomatik hastalarda spazm nöbetlerine eşlik eden diğer nöbet tipleri daha sık idi.

**Tablo 4.11 Etiyolojiye göre nöbet tipleri**

	Etiyolojiye göre hasta sayısı, yüzdesi (n=94) n (%)		
	<u>İdiyopatik</u>	<u>Kriptojenik</u>	<u>Semptomatik</u>
<b>Spazm tipi nöbetler</b>			
▪ Fleksör spazm	4 (25)	14 (60,9)	19 (34,6)
▪ Ekstansör spazm	4 (25)	2 (8,7)	9 (16,3)
▪ Mikst spazm	6 (37,5)	6 (26,1)	17 (30,9)
<b>Diğer tip nöbetler</b>			
▪ Atonik jeneralize	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)
▪ Tonik jeneralize	2 (12,5)	1 (4,3)	8 (14,6)
▪ Miyoklonik jeneralize	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)
<b>Toplam</b>	<b>16 (100)</b>	<b>23 (100)</b>	<b>55 (100)</b>

#### 4.6. Elektroensefalografi Bulguları

Tüm hastaların, ilki tanı anında olmak üzere iki veya daha fazla EEG'si mevcuttu. Tedavi öncesi, tanı anında en sık tespit edilen EEG bulgusu %40,4 ile hipsaritmi, ikinci sıklıkta %25,5 oranı ile jeneralize epileptik anormallik idi. EEG'de zemin aktivitesi değerlendirildiğinde %73,4 oranı ile en sık zemin aktivitesi düzensizliği ve yavaşlama saptandı. Başlangıç tedavisi öncesinde çekilen EEG bulguları Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Etiyolojik gruplar EEG bulguları açısından değerlendirildiğinde kriptojenik grupta en sık (%43,5) jeneralize epileptik aktivite, semptomatik ve idiyopatik gruplarda ise en sık hipsaritmi saptandı. Etiyolojik gruplara göre EEG bulgularının dağılımı Tablo 4.13'te gösterilmiştir. İdiyopatik grupta supresyon-burst paterninin olmaması dikkat çekici bir bulguydu.

**Tablo 4.12 Tedavi öncesi EEG bulguları**

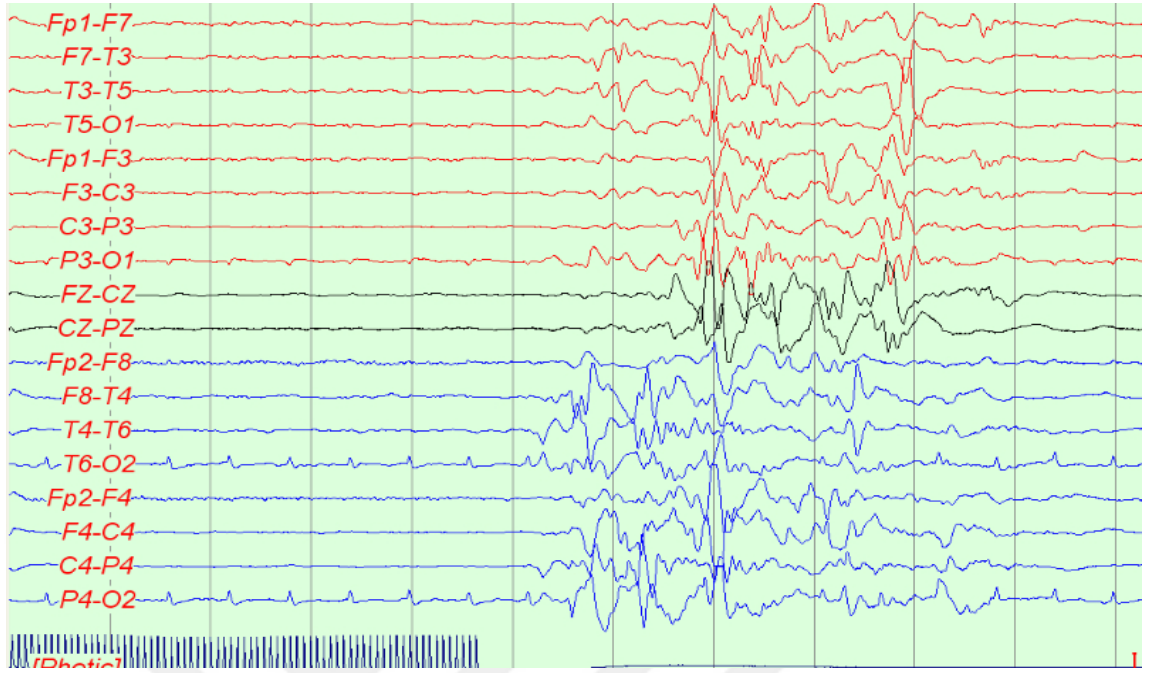
<b>Zemin Aktivitesi</b>	<b>Hasta sayısı, yüzdesi (n=94) n (%)</b>
▪ Düzensizlik ve yavaşlama	69 (73,4)
▪ Asimetri	2 (2,1)
▪ Normal	23 (24,5)
<b>Epileptik Aktivite</b>	<b>Hasta sayısı, yüzdesi (n=94) n (%)</b>
▪ Hipsaritmi	38 (40,4)
▪ Fokal	22 (23,4)
▪ Jeneralize	24 (25,5)
▪ Supresyon-burst	10 (10,7)

**Tablo 4.13 Etiyolojik gruplara göre EEG bulgularının dağılımı**

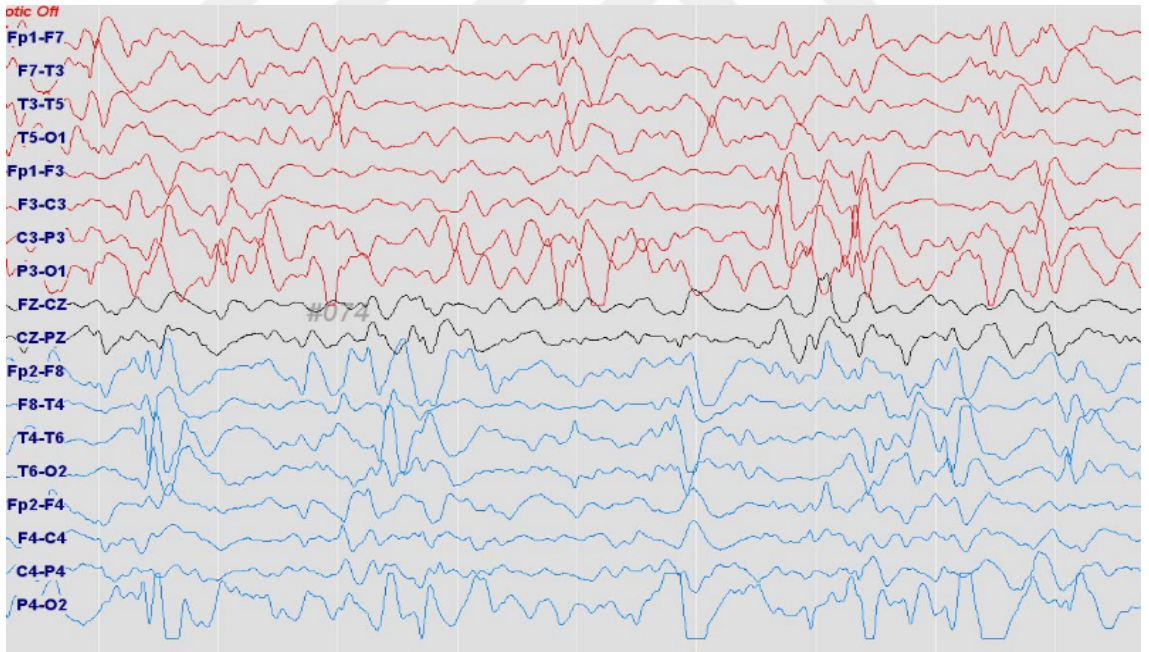
<b>Epileptik Aktivite</b>	<b>Etiyolojiye göre hasta sayısı, yüzdesi (n=94) n (%)</b>		
	<b>İdiyopatik</b>	<b>Kriptojenik</b>	<b>Semptomatik</b>
▪ Hipsaritmi	9 (56,2)	6 (26,1)	23 (41,8)
▪ Fokal	2 (12,5)	3 (13)	17 (30,9)
▪ Jeneralize	5 (31,3)	10 (43,5)	9 (16,4)
▪ Supresyon-Burst	0 (0)	4 (17,4)	6 (10,9)
<b>Toplam</b>	<b>16 (100)</b>	<b>23 (100)</b>	<b>55 (100)</b>



A.



B.



Şekil 4.2 A. Kriptojenik infantil spazm tanısı ile takip edilen hastada supresyon-burst paterni.

B. Şizensefali tanısı almış hastada hipsaritmi paterni

#### **4.7. Laboratuvar Bulguları**

Hastaların metabolik taramaları ve diğer laboratuvar bulguları incelendiğinde 94 hastanın 24'ünde (%25,5) anormal laboratuvar bulgusu saptandı. 12 hasta dışında tüm hastaların metabolik taramaları (idrara ve kan aminoasit analizi, idrar organik asit, Tandem MS, serum amonyak, laktat) mevcuttu. 18 hastaya BOS incelemesi yapılmıştı. Hastaların 16'sında BOS aminoasitleri normal olarak değerlendirildi. 2 hastada BOS laktat düzeyinde yükseklik tespit edildi ancak takipte mitokondriyal hastalık lehine bulgu saptanmadı. Hastaların 7'sinde idrar aminoasit incelemesinde, 8'inde de idrar organik asit incelemesinde nonspesifik değişiklikler saptandı, bu değişiklikler tanı koydurucu değildi. Bir hastada nonketotik hiperglisinemi, 1 hastada infantil NCL tespit edildi. Periferik kan kromozom analizi yapılan 3 hastada 47 XY,+21 tespit edildi. Seçilmiş hastalarda yapılan CDG gen analizi, Prader Willi gen analizi, Rett mutasyonu normal olarak değerlendirildi. Hastaların 43'üne VEP incelemesi yapılmıştı; 43 hastanın 9'unda (%20,9) anlamlı kortikal yanıt alınmazken, 12 hastada (%27,9) p-100 latansında uzama tespit edildi. Hastaların 22'sinde (%51,2) VEP incelemesi normal olarak değerlendirildi.

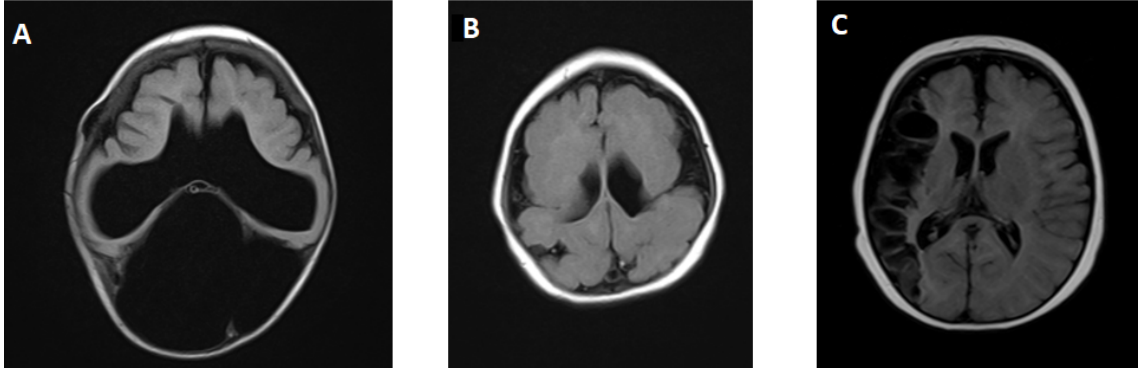
#### **4.8. Nöroradyolojik Görüntüleme Bulguları**

Hastaların nöroradyolojik görüntüleme bulguları incelendiğinde 94 hastanın 65'inde (%69,1) patoloji saptanırken, 29 (%30,9) hastanın görüntüleme bulguları normal olarak değerlendirildi. Hastaların 4'ü BBT ile değerlendirilirken, 90 hasta kraniyal MRG ile değerlendirilmiştir. BBT ile değerlendirilen 2 hastanın BT incelemesi normal iken, 2 hastada kraniyosinostoz mevcuttu. En sık saptanan nöroradyolojik bulgular korpus kallozum disgenезisi/agenезisi ve hiposik iskemik değişiklikler idi. Hastaların nöroradyolojik görüntüleme bulguları Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.14 Kraniyal MR görüntüleme bulguları\***

<b>Kraniyal MRG bulgusu</b>	<b>Hasta sayısı, yüzde (n=90) n (%)</b>
<b>Normal</b>	<b>25 (27,8)</b>
<b>Hipoksik iskemik değişiklikler</b>	<b>38 (42,2)</b>
▪ Hipoksik iskemik ensefalopati sekeli	21 (23,3)
▪ Periventriküler lökomalazi	10 (11,1)
▪ Kistik ensefalomalazi	7 (7,8)
<b>Gelişimsel malformasyonlar</b>	<b>68 (75,5)</b>
▪ Korpus kallozum disgenезisi	31 (34,4)
▪ Miyelinizasyonda gecikme	13 (14,4)
▪ Subependimal nodül ve heterotipi	6 (6,6)
▪ Şizensefali	5 (5,5)
▪ Pakigiri, lizensefali	5 (5,5)
▪ Araknoid kist	3 (3,3)
▪ Fokal kortikal displazi	2 (2,2)
▪ Kortikal tuber	2 (2,2)
▪ Hemimegalensefali	1 (1,1)
<b>Kanama</b>	<b>3 (3,3)</b>
▪ İntrakraniyal kanama	2 (2,2)
▪ Subdural kanama	1 (1,1)
<b>Diğer</b>	<b>2 (2,2)</b>
▪ Serebral pedinkül komşuluğunda lipom	1 (1,1)
▪ Parsiyel transvers sinüs trombozu	1 (1,1)

\*Hastaların bazılarında birden fazla bulgu mevcuttur.



**Şekil 4.3** A. Posterior fossada serebellar vermis hipoplazisi ile beraber belirgin kistik dilatasyon (Dandy Walker). III ve lateral ventriküller dilatedir. Sağ frontal horna uzanan şant katateri izlenmektedir. B. Serebral lizensefali ile uyumlu görünüm ile beraber bilateral oksipital horn ile bağlantılı şizensefali. C. Sağ paryetooksipitalde ensefalomalazik değişiklikler ile beraber sağ putamen posterior bacağında milimetrik gliotik odak izlendi. Sağ lateral ventrikül dilatedir.

#### 4.9. Tedavi

Hastalar başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçlar, başlangıç tedavisine yanıt, devam tedavisinde kullanılan ilaçlar, devam tedavisine yanıt, devam tedavisinin başlangıç tedavisinden sonraki başlama süresi açısından değerlendirildi. 94 hastanın 24'ünde (%25,5) vigabatrin, 24'ünde (%25,5) fenobarbital, 21'inde (%22,3) ACTH, 18'inde (%19,1) ACTH ve vigabatrin birlikte, 7 (%7,5) hastada ise diğer tedavi seçenekleri (valproik asit, levetiresetam) başlangıç tedavisi olarak verilmişti. Fenobarbital başlanan hastaların 8'inde yenidoğan döneminde spazm dışı eşlik eden nöbetler mevcuttu. Hastaların 31'inde başlangıç tedavisinin başka hastanelerde düzenlenmiş olduğu, takipte merkezimize başvurdıkları saptandı. Levetiresetam başlanan 3 hasta ile, valproik asit başlanan hastaların hepsi başka hastanelerden merkezimize başvuran hastalardı. 63 hastanın başlangıç tedavisi merkezimizde düzenlendi. Hastaların 46'sında (%48,9) başlangıç tedavisine yanıt alınırken, 48 (%51,1) hastada başlangıç tedavisine yanıt alınamadı. Başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kullanılan ilaca göre yanıt oranları Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.15 Başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi yanıtları**

Başlangıç tedavisinde kullanılan ilaç	Sayı, yüzde (n=94) n (%)	Tedavi yanıtı	
		<u>Yanıt var</u>	<u>Yanıt yok</u>
<b>Standart tedaviler</b>			
▪ Vigabatrin	24 (25,5)	7 (29,2)	17 (70,8)
▪ ACTH	21 (22,3)	10 (47,6)	11 (52,4)
▪ Vigabatrin+ACTH	18 (19,1)	15 (83,3)	3 (16,7)
<b>Diğer tedaviler</b>			
▪ Fenobarbital	24 (25,5)	11 (45,8)	13 (54,2)
▪ Levetiresetam, valproik asit	7 (7,5)	3 (42,9)	4 (57,1)

Başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçlar tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde en iyi tedavi yanıtının % 83,3 oranı ile vigabatrin ve ACTH beraber kullanımında alındığı saptandı. Vigabatrin ve ACTH beraber kullanımının tedavi başarı oranı diğer ilaçlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (**p=0,01**). Başlangıç tedavi seçeneği olarak tek başına vigabatrin veya tek başına ACTH kullanımı tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (**p>0,05**). Ayrıca ilk tedavide fenobarbital kullanımında da hastalarda tedavi yanıtı vigabatrinden yüksek ve ACTH ile benzerdi.

Hastaların etiyolojik sınıflaması ve ilk tedaviye yanıt varlığı karşılaştırıldığında, idiyopatik etiyoloji ile takip edilen grupta tedaviye yanıt varlığı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (**p=0,044**). Semptomatik etiyolojili grupta tedaviye yanıtı %52,7, kriptojenik grupta tedaviye yanıtı %65,2, idiyopatik grupta tedaviye yanıtı %25 olarak saptandı.

Doksan dört hastanın 78'inde (%83) başlangıç tedavisinden sonra devam tedavisi verildiği saptandı. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen veya %50'den fazla spazmlarda azalma olmakla beraber spazmları devam eden hastalara devam tedavisi verildi. Devam tedavisinin başlangıç tedavisinden sonraki ortalama başlangıç süresi 3,2 ay olarak saptandı. 78 hastanın 26'sında (%33,3) devam tedavisi olarak ACTH, 16'sında (%20,5) vigabatrin, 14'ünde (%17,9) valproik asit, 10'unda (%12,8)

levetiresetam, 5'inde (%6,4) fenobarbital, kalan 7 (%9) hastada ise diğer tedavi seçenekleri verilmişti. Hastaların 49'unda (%62,8) devam tedavisine yanıt alınırken, 29 (%37,2) hastada devam tedavisine yanıt alınmadı. Devam tedavisine yanıt alınan 49 hasta kullandığı ilaçlar açısından değerlendirildiğinde 22 (%44,9) hastanın ACTH, 10 (%20,4) hastanın vigabatrin, 8 (%16,3) hastanın valproik asit, 2 (%4,1) hastanın levetiresetam, 4 (%8,2) hastanın fenobarbital, 3 (%6,1) hastanın da diğer grup ilaçlar kullandığı saptandı. Devam tedavisinde ACTH kullanan hastaların büyük çoğunluğunu başvurdıkları ilk merkezde fenobarbital, levetiresetam ve valproik asit başlanan ancak 1. ayın sonunda spazmları devam eden hastalar oluşturuyordu. ACTH kullanılan hastalarda tedaviye yanıt varlığı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,01$ ). Devam tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi yanıtları Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.16 Devam tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi yanıtları**

Devam tedavisinde kullanılan ilaç	Tedaviye yanıt varlığı (n=78) n (%)		
	Yanıt var	Yanıt yok	Toplam
▪ ACTH	22 (84,6)	4 (15,4)	26 (100)
▪ Vigabatrin	10 (62,5)	6 (37,5)	16 (100)
▪ Valproik asit	8 (57,1)	6 (42,9)	14 (100)
▪ Levetiresetam	2 (20)	8 (80)	10 (100)
▪ Fenobarbital	4 (80)	1 (20)	5 (100)
▪ Diğer	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (100)

#### 4.10. İzlem

Hastaların ortalama takip süreleri  $31,4 \pm 25,6$  ay, minimum takip süresi bir hasta hariç olmak üzere 6 ay, maksimum takip süresi ise 96 ay olarak bulundu. Takip süresi 4 ay olan, hemimegalensefali tanısı ile yoğun bakım koşullarında takip edilen hastamız, dirençli nöbet nedeniyle epilepsi cerrahisi açısından başka merkeze sevk edilmiş olup hastaya cerrahi işlem uygulanmadığı, nöbetlerinin devam ettiği, takipte eksitus olduğu öğrenildi. Hastaların 65'inin (%69,1) merkezimizde takiplerine düzenli devam ettiği, 29 (%30,9) hastanın takiplerine gelmediği tespit edildi. Takiplerine gelmeyen 29 hasta, hasta dosyalarında kayıtlı olan telefon numaraları ile arandı; 6 (%6,4) hastanın tanı aldıktan sonra ilk 2 yıl içinde eksitus olduğu, 23 hastanın başka merkezlerde takiplerine

devam ettikleri öğrenildi; genel durumları, kullanmakta oldukları ilaçlar, nöbet durumları kaydedildi.

İnfanfil spazm tanısı ile takip edilen hastaların son değerlendirilmesinde 6 hastanın (%6,4) ilaç tedavisi almadığı ve nöbetsiz takip edildiği, 20 hastanın (%21,3) monoterapi ile nöbetsiz izlendiği, 47 hastada (%50) ise dirençli epilepsi geliştiği, ikili veya çoklu kombinasyon tedavileri aldığı saptandı. İzlemde kullanılan tedavi ve nöbet durumu Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.17 İzlemde kullanılan tedavi ve nöbet ilişkisi**

İzlemde kullanılan tedavi	Nöbet yok n (%)	Nöbet devam n (%)
▪ Tedavisiz	6 (6,4)	0 (0)
▪ Monoterapi	20 (21,3)	6 (6,4)
▪ İkili kombinasyon	7 (7,4)	17 (18,1)
▪ Çoklu kombinasyon	8 (8,5)	30 (31,9)
<b>Toplam</b>	<b>41 (43,6)</b>	<b>53 (56,4)</b>

Relaps gelişimi açısından değerlendirildiğinde %50 (47/94) hastada relaps geliştiği, 6 hastanın takipleri boyunca remisyona girmediği ve spazmlarının devam ettiği tespit edildi. 41 hastada (%43,6) ise relaps saptanmadı. Ortalama relaps süresi 2,8 ay olarak saptandı. Etiyoloji, ilk bakıda anormal nörolojik muayene bulgularının varlığı, nöbet tipi, anormal nörogörüntüleme bulgularının varlığı, başlangıç tedavisinde ve devam tedavisinde tercih edilen ilaçlarla relaps gelişimi karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0,05$ ). Başlangıç tedavisinde ACTH kullanan 21 hastanın 11’inde relaps saptandı, en sık relaps görülme zamanı (%72,7) ise 3-5. aylar arasında idi. Başlangıç tedavisinde vigabatrin kullanan ve relaps gelişen 12 hastanın %50’sinde ve fenobarbital ile relaps gelişen 13 hastanın %69,2’sinde relaps görülme zamanı 1-3. aylar arasında saptandı. Vigabatrin ve ACTH beraber kullanımı ile hastalarda ilk 2 ay relaps görülmedi, relaps gelişen 8 hastanın %62,5’inde 2-3. aylar arasında relaps geliştiği saptandı. İnfanfil spazm semptomlarının başlangıcı ile tedavi başlanması arasında geçen sürenin relaps gelişimine etkisi açısından değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Nöbet başlangıç yaşı 0-3 ay arasında olan hastalarda ve başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda relaps gelişimi anlamlı

yüksek bulundu (**p<0,05**), bu durum kötü prognozla ilişkili olarak değerlendirildi. Takipte nöromotor gelişimi normal olarak değerlendirilen hastalarda relaps saptanmadı (OR: 2.47, 95%CI=1.92-3.18; **p=0,01**). Hastaların %51'inde diğer semiyolojik özellikte nöbetlerin geliştiği, diğer nöbet tipleri gelişen hastaların ise %70,6'sında nöbetlerin devam ettiği saptandı. Diğer nöbet tiplerinin gelişimi nöbet prognozu açısından kötü prognostik gösterge olarak kabul edildi (**p=0,03**).

EEG bulguları prognoz açısından değerlendirildiğinde, epileptik anormalliğin tipi ile başlangıç tedavisine yanıt, relaps gelişimi, nöbet prognozu ve nöromotor gelişim açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (**p>0,05**).

Son başvurularında yapılan nörolojik muayene ve anamneze göre hastaların 89'unda (%94,7) nöromotor gelişimin geri olduğu, sadece 5 (%5,3) hastanın normal nöromotor gelişim gösterdiği saptandı. Normal nöromotor gelişim gösteren 5 hastanın 4'ü (%80) idiyopatik etiyoloji ile takip edilen hastalar olup, semptomatik etiyolojili bir hasta evre 1 HİE tanısı ile izlenmekte idi. İdiyopatik etiyoloji nöromotor gelişim açısından diğer etiyolojik nedenlere göre iyi prognoz ile anlamlı ilişkili bulundu (**p=0,001**). İlk bakıda anormal nörolojik muayene bulguları saptanan hastalarda nöromotor gelişim geriliği anlamlı yüksek bulundu (OR: 23.3, 95%CI=2.41-226.09; **p<0,05**). Prenatal, natal, postnatal özellikler, infantil spazm semptomlarının başlama yaşı, semptomların başlangıcı ile tedavi başlanması arasında geçen süre, infantil spazmdan önce ve sonra diğer nöbet tiplerinin varlığı, spazm tipi, anormal nörogörüntüleme bulgularının varlığı, ilk tedavide ve devam tedavisinde tercih edilen ilaçlar, tedavi yanıtı ile nöromotor gelişime etkileri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (**p>0,05**).

Nöbet prognozu açısından değerlendirildiğinde cinsiyet, prenatal, natal, postnatal özellikler, ilk bakıda anormal nörolojik muayene bulgularının varlığı, infantil spazm semptomlarının başlama yaşı, semptomların başlangıcı ile tedavi başlanması arasında geçen süre, infantil spazmdan önce nöbet varlığı, nöbet tipi, anormal nörogörüntüleme bulgularının varlığı, EEG'de epileptik anormalliğin tipi, ilk tedavide ve devam tedavisinde tercih edilen ilaçlarla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (**p>0,05**). Başlangıç tedavisine ve devam tedavisine olumlu yanıt, nöbet prognozu açısından iyi prognostik gösterge olarak tespit edildi (OR: 2.86, 95%CI=1.23-6.6; **p=0,02**). Semptomatik ve kriptojenik etiyoloji nöbet prognozu açısından kötü



prognozla ilişkili bulundu (**p=0,03**). Nöromotor gelişimi normal olarak değerlendirilen hastalarda iyi nöbet prognozu anlamlı oranda yüksek saptandı (**p=0,01**).

Sonuç olarak nöbet başlangıç yaşı 0-3 ay arasında olan hastalar, ilk tedaviye yanıt vermeyen hastalar, ilk bakıda anormal nörolojik muayene bulgularının varlığı, nöromotor gelişim geriliği saptanması, semptomatik ve kriptojenik etiyoloji kötü prognozla ilişkili tespit edildi.



## 5. TARTIŞMA

İnfanıl spazm, spazm şeklinde tipik nöbetler, psikomotor gelişimde duraklama/gerileme ve elektroensefalografide hipsaritmi bulgusu ile süt çocukluğu dönemine özgü bir epileptik ensefalopatidir. İnfantil spazm patofizyolojisi ile ilgili birçok hipotez ileri sürülmektedir ancak halen net açıklanamamıştır. Gelişen teknoloji, poligrafik video EEG monitorizasyonu, yeni nörogörüntüleme yöntemleri infanıl spazmın klinik özelliklerinin daha iyi anlaşılması, etiyojik sınıflandırma ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasında katkı sağlamıştır. İnfantil spazmlı hastaların serebral korteksi ile beyin sapı yapıları arasındaki bozulmuş etkileşimleri yansıttığına, beyin maturasyonu yaşına göre geri olan infanılarda beyinde hasarlanma oluşturan herhangi bir olayın bu sendroma neden olabileceğine inanılmaktadır. Hastalarda bulunan etiyojinin çeşitlilik göstermesi de bu görüşü desteklemektedir. Bakım ve destek koşullarının günden güne iyileşmesi ile infanıl spazmın mortalite oranı azalmakla beraber yüksek morbidite oranı devam etmektedir. Hastalarda dirençli nöbetler, mental ve motor retardasyon, davranış bozukluğu (hiperaktif, otistik), diğer semiyolojide epilepsiler gelişebilmektedir. Sadece %5-10 olgu normal veya normale yakın gelişim göstermektedir (23). Konuyla ilgili geniş çaplı klinik çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

İnfanıl spazmın insidansı dünyanın pek çok yerinde birbirine yakın olup bu oran 1/3000 olarak bildirilmiştir (2). İS tüm çocukluk çağı epilepsilerinin %2-8'ini, yaşamın ilk bir yılında başlayan epilepsilerin ise %25'ini oluşturur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada iki yılda polikliniğe ilk kez başvuran 15 yaş altı 2419 epilepsi olgusu içinde İS sıklığı %10,3 olarak bulunmuştur (23).

İnfanıl spazmın kız ve erkek hastalar arasındaki görülme sıklığı açısından pek bir fark yok gibiyse de erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir. Erkek/kız oranı 1,2/1'dir (53). Bizim çalışmamızda da erkek/kız oranı 1,29/1 olarak bulundu.

Spazmlar çoğunlukla yaşamın 4-8. ayları arasında başlamakla birlikte en sık olarak altıncı ayda başlamaktadır (8). Yaşamın ilk günlerinde spazmları başlayan olgular bildirilmiştir (54). Çalışmamızda tanı alan en küçük hasta 3 günlük, en büyük hasta 24 aylık idi. Evre 3 HİE tanısı ile izlenen üç günlük hastanın miyoklonik nöbetleri mevcuttu, EEG monitorizasyonunda supresyon-burst paterni saptandı; takibinde 1,5 aylıkken spazmları başlayan hasta şu anda 18 aylık olup çoklu ilaç tedavisi almasına rağmen spazmları devam etmektedir. Spazm başlama yaşı hastaların %37,2'sinde 0-3

ay, yine %37,2'sinde 4-6 ay, ortalama tanı yaşı ise  $6,98 \pm 4,73$  ay olarak bulundu. Dulac ve ark. (55) çalışmasında olguların %50'sinde spazm başlama yaşını 3-7 ay arasında bildirmiştir. Pek çok çalışmada spazmların %85-90'ının bir yaş öncesinde başladığı bildirilmektedir (56,57). Spazm başlangıcından tanıya kadar geçen süre gelişmiş ülkelerde 1-1,5 ay arasında iken (58,59), gelişmekte olan ülkelerde bu süre 7-8 aya kadar uzayabilmektedir (60). Yılmaz ve ark.'ın (49) 269 olgudan oluşan çalışmalarında spazm başlama yaşı median değeri 7 ay idi ve olguların %84'ünde spazmların bir yaş altında gelişmişti. Olguların %66,6'sında spazm başlangıcı ile bir sağlık kuruluşuna başvuru arasında geçen süre ortalama bir ay olarak saptanmıştı. Çalışmamızda da benzer şekilde spazm başlangıcı ile bir sağlık kuruluşunda tanı konup, tedavi başlanması arasında geçen süre hastaların %62,7'sinde ilk bir ay idi. Spazm başlangıcı ile tedavi başlanması arasında geçen süre prognoz açısından incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastalarımızın %91,4'ünde spazm başlangıç yaşı bir yaş altında idi.

İnfantil spazm etiyolojisinde gelişmiş ülkelerde en sık gelişimsel malformasyonlar, genetik ve metabolik hastalıklar gibi prenatal nedenler saptanırken (57,61), gelişmekte olan ülkelerde başta hipoksik doğum olmak üzere en sık perinatal ve postnatal nedenler görülmektedir (60,62). Bizim çalışmamızda da hastalar prenatal, perinatal, postnatal risk faktörleri açısından sorgulandığında %28,1 oranı ile en sık hipoksik doğum öyküsü saptanmıştır. Osborne ve ark.'ın (61) Birleşik Krallık'ta 207 infant ile yaptıkları çalışmalarında hipoksik iskemik ensefalopati oranı %10 olarak saptanırken; İbrahim ve ark.'ın (62) Pakistan'da yaptıkları çalışmalarında ise hipoksik doğum oranı %69,4 saptanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde önlenebilir perinatal nedenler halen önemini korumaya devam etmektedir.

İnfantil spazmın ailesel özelliği nadirdir ancak hastaların yaklaşık %17'sinde ailede epilepsi öyküsü mevcuttur (24). Riikonen ve ark. (56) tarafından ailede infantil spazmlı birey oranı ortalama %4 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada infantil spazmlı vakaların soy geçmiş özelliklerinin incelenmesinde ailede epilepsi öyküsü %14,9, annede abortus/intrauterin fetal ölüm öyküsü %13,8, kardeş ölüm öyküsü %3,3 bildirilmiştir, anne-baba akrabalığı ise %22 bulunmuştur (63). Başka bir çalışmada infantil dönemde kaybedilmiş kardeş öyküsü %1,9 bildirilmiştir (64). Her iki çalışmada da infantil spazmlı başka aile bireyine rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ailede infantil spazmlı birey oranı %2,1 saptandı, ailede epilepsi öyküsü ise %24,5 idi. Diğer çalışmalardan farklı olarak abortus/bebek ölümü oranı %33, anne-baba akrabalığı

%31,9 saptandı. Tüm dünyada akraba evliliği oranı bölgesel ve etnik farklılık göstermekle %20 ile 50 arasında değişmektedir (65). Türkiye’de ise akraba evliliği oranı ortalama %23,2 saptanmıştır, bu oran Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde artarak %42,6’ya kadar çıkmaktadır (66). Çalışmamızda saptanan yüksek abortus/bebek ölümü oranının bölgemizde görülen yüksek anne-baba akrabalığı, beraberinde otozomal resesif geçişli hastalıklarda artış, yüksek doğurganlık hızı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. İnfantil spazmlı olguların ailelerinde akraba evliliği oranı bölgemizdeki genel popülasyona benzer bulunmuştur, etiyolojik açıdan değerlendirmede de anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akraba evliliğinin infantil spazm gelişimi açısından risk faktörü olduğunu söylemek güçtür.

İnfantil spazm ile ilişkili nörolojik komorbiditeler ile ilgili olarak, Khreisat (67) çalışmasında, olguların yaklaşık %50’sinde mikrosefali bildirmiştir. Diğer çalışmalarda da mikrosefali infantil spazma sıklıkla eşlik eden bir bulgudur ve infantil spazm başlamadan önce bile beyin parankiminin tutulumunu işaret ettiği öne sürülmüştür (68). Bizim çalışmamızda da bunu destekler şekilde doğumda mikrosefali oranı %21,3, ilk başvurudaki değerlendirmede ise %37,2 oranında saptandı. Ancak mikrosefali ile nöbet prognozu ve nöromotor gelişim prognozu açısından ilişki saptanmadı. Bu bulguların hastalarda sık görülen santral sinir sistemi malformasyonları ve hipoksik iskemik ensefalopati ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Özellikle izlemde gelişen mikrosefali olgularında beyinde hipoksik iskemik zedelenme önemli bir etkidir. Hastalarımızda ilk başvuruda %80,9 oranında anormal nörolojik muayene bulguları mevcuttu, bu hastalarımızda nöromotor gelişim prognozu anlamlı oranda kötü saptandı. En sık saptanan bulgular nöromotor gerilik ve tonus değişiklikleri idi.

Çalışmamızda hastaların %94,7’sinde nöromotor gelişim geriliği saptandı. Lee ve ark. (69) tarafından yapılan çalışmada bu oran %86,9 bulunmuştur; Singhi ve ark.’ın (70) çalışmasında ise %97,6 oranında nöromotor gelişim geriliği saptanmıştır. Bu çalışmalarda da bizim sonuçlarımızla benzer şekilde mikrosefali ile prognoz arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Nöromotor gelişim geriliği saptanan hastalarımızın %80’ini semptomatik etiyolojili grup oluşturmakta idi; infantil spazm prognozunda etiyolojinin önemli bir faktör olduğu söylenebilir.

İnfantil spazmlı hastalarda başlıca üç motor spazm tipi tanımlanmıştır. Bunlar fleksör, ekstansör ve her ikisinin de birlikte bulunduğu mikst (fleksör-ekstansör) spazmlar şeklindedir. Farklı serilerde en sık (%42-50) mikst spazm bildirilmiştir, bunu sırasıyla %32-42 oranı ile fleksör spazm, %19-23 oranı ile ekstansör spazm izler (24).

Yılmaz (71) çalışmasında olguların %79'unda fleksör spazm, %16'sında ekstansör spazm, geri kalanında ise mikst spazm bildirmiştir. Bizim çalışmamızda literatürden farklı, Yılmaz'ın çalışmasına benzer şekilde ancak daha düşük oranda fleksör spazm en sık (%39,4) saptanan spazm tipi idi, %30,9 mikst spazm, %16 ekstansör spazm saptandı. Çalışmamızda idiyopatik etiyolojili hastalarda en sık mikst spazm görüldüğü ancak nöbet prognozu ve gelişimsel prognoz açısından bir farklılık oluşturmadığı belirlendi.

İnfantil spazmlı hastaların %12-42'sinde spazmlar dışında fokal başlangıçlı veya jeneralize başlangıçlı diğer motor nöbet tipleri de spazmlara öncülük veya eşlik edebilir (23). Farklı merkezlerden bildirilen çalışmalarda, spazm öncesinde diğer nöbet tiplerinin varlığı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (9,72). Lagae ve ark. (73) çalışmalarında %33 oranında spazmlardan önce diğer nöbet tiplerinin olduğunu, geç takip verilerinde (>2 yıllık izlem) ise olguların %60'ında infantil spazmdan sonra diğer nöbet tiplerinin saptandığını bildirmiştir. Yarar (63) tarafından yapılan çalışmada olguların %46,2'sinde spazmlardan önce diğer nöbet tiplerinin varlığı, yaklaşık %25 olguda ise yenidoğan döneminde nöbet öyküsü bildirilmiştir. Çalışmamızda infantil spazm öncesinde %27,7 oranında diğer nöbet tipleri ve hastaların %18,1'inde yenidoğan konvülsiyonu öyküsü saptandı. Elli bir hastamızda (%54,3) infantil spazmdan sonra gelişen diğer nöbet tipleri vardı. Etiyoloji ile infantil spazm öncesinde nöbet varlığı değerlendirildiğinde spazm öncesinde nöbet görülme sıklığı idiyopatik etiyolojide anlamlı oranda düşük saptandı. Semptomatik etiyolojili grupta ise spazmlardan önce nöbeti olan hastaların %68,4'ünde hipoksik iskemik ensefalopati mevcuttu. Yapılan çalışmaların (9,72) aksine çalışmamızda spazmlardan önce diğer nöbet tiplerinin varlığı ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır.

İnfantil spazm etiyolojik açıdan öykü, nörolojik muayene, nöromotor gelişim değerlendirilmesi ve nörogörüntüleme bulgularına göre 3 ana grupta sınıflandırılır: semptomatik, kriptojenik ve idiyopatik. Bazı araştırmacılar tarafından kriptojenik ve idiyopatik terimleri birbirinin yerine kullanılabilir. Bu sınıflama hastaların tedavisi ve takibinde yardımcı olmaktadır. İdiyopatik gruptaki hastaların uzun dönem prognozları diğer gruplara göre daha iyidir. Bizim çalışmamızda da idiyopatik etiyoloji nöromotor gelişim ve nöbet prognozu açısından diğer etiyolojik nedenlere göre iyi prognoz ile anlamlı ilişkili bulundu. Eski tarihli çalışmalarda semptomatik etiyoloji %45-60 arasında iken günümüzde gelişen nörogörüntüleme yöntemleri, spesifik tanı testleri ile bu oran %70-75'lere çıkmıştır (24). Pellock ve ark. (9) 2010 yılında

yayınladıkları Amerikan Konsensus Raporunda semptomatik olguların %60-70 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise hastalarda %58,5 oranında semptomatik, %24,5 kriptojenik, %17 idiyopatik etiyoloji olarak değerlendirildi. Diğer çalışmalara göre nispeten düşük saptanan semptomatik etiyoloji oranının ilk tanı ve tedavi sürecinden sonra hastaların bir kısmının düzenli takiplerine gelmemesi ve yaşadıkları bölgeye yakın merkezlere başvurmaları, kriptojenik grupta önemli oranda nörometabolik ve genetik hastalık düşünülen ancak kesin tanının konulamadığı hastaların yer alması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara (63,64,71) benzer şekilde çalışmamızda semptomatik etiyoloji içerisinde en sık görülen nedenler hipoksik iskemik ensefalopati (%25,5) ve santral sinir sistemi malformasyonları (%17) idi.

Pellock ve ark. (9) çalışmalarında olguların %50'sinin santral sinir sistemi malformasyonları, nörokutanöz sendromlar, metabolik hastalıklar, Down sendromu gibi genetik sendromlardan oluşan prenatal nedenlerden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Bir çalışmada kortikal displazi %30 görülme oranı ile infantil spazmın en sık prenatal nedeni olarak bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da kortikal displaziler en sık saptanan santral sinir sistemi malformasyonları idi. Aynı çalışmada infantil spazma en sık eşlik eden nörokutanöz hastalık olan tuberosklerozun prenatal nedenlerin %10-30'unu oluşturduğu, dirençli epilepsi, ağır kognitif disfonksiyon ve kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir (10). Çalışmamızda tuberoskleroz oranı %3,6 bulunmuştur; hastaların nöromotor gelişimlerinin geri olduğu, çoklu kombinasyon tedavisi ile nöbet kontrolünün sağlandığı saptanmıştır.

İnfantil spazm etiyolojisinde intrakraniyal hemoraji oranı %5 bildirilmiştir (61). Başka bir çalışmada bu oran %6,5 saptanmış ve çoğunluğu prematürite ile ilişkili bulunmuştur (64). Çalışmamızda semptomatik nedenlerin %7,3'ü intrakraniyal kanama idi, prematürite ilişkili intrakraniyal kanama oranı ise %5,5 bulundu.

Semptomatik etiyolojide kromozomal anomaliler içerisinde en sık Down sendromu görülmektedir. Bir çalışmada Down sendromlu olgularda infantil spazmın sık görüldüğü ve kriptojenik gruba kıyasla daha geç başlangıç gösterdiği bildirilmiştir (74). Çalışmamızda kromozom anomalisi olan 3 hastanın hepsinde Down sendromu saptandı; bu hastaların ikisinde spazm başlangıç yaşı >12 ay, diğer hastada ise 7-12 ay olarak bulundu.

Literatürde yirmi beşten fazla metabolik bozukluk (Fenilketonüri, Menkes hastalığı, biyotinidaz eksikliği, mitokondriyal hastalıklar, piridoksin bağımlılığı, üre siklus defektleri gibi) ile infantil spazm ilişkisi bildirilmektedir. Yenidoğan döneminde metabolik tarama yapılmayan ülkelerde en sık fenilketonüri saptanmıştır, erken tanı ve uygun diyet tedavisi ile spazmlar ve kognitif açıdan iyi prognoz sağlandığı belirtilmiştir (10). Çalışmamızda neonatal nonketotik hiperglisinemi oranı %1,8 saptanmıştır, fenilketonüri ise hastalarımızın hiçbirinde tespit edilmemiştir.

Çok merkezli, prospektif bir çalışmada 251 olgunun %2'sinde infantil spazm nedeni olarak enfeksiyonlar belirlenmiştir (75). Ülkemizde yapılan çalışmalarda %4-10 oranında santral sinir sistemi enfeksiyonları bildirilmiştir (63,64,76). Çalışmamızda ise santral sinir sistemi enfeksiyonu kaynaklı infantil spazm oranı %1,8 idi.

İnfantil spazmdaki klasik interiktal EEG bulgusu hipsaritmidir ve tanı kriterleri arasında da yer almaktadır. Gibbs ve Gibbs tarafından tanımlanan prototipik patern çoğunlukla infantil spazmın erken dönemlerinde ve 1 yaş altındaki infantlarda görülür. Bu patern hastaların %7-75'inde bildirilmiştir (8,22). İnfantil spazmlı hastaların %33-40'ında (özellikle sendromun ileri dönemindeki hastalarda) EEG'de tipik hipsaritmi paterni görülmeyebilir (23). Knupp ve ark. (77) çok merkezli, prospektif çalışmalarında hastaların %47'sinde klasik hipsaritmi bildirmişlerdir. Singhi ve ark.'ın (70) çalışmasında ise %44 oranında klasik hipsaritmi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda klasik hipsaritmi oranı %40,4 bulundu. Yapılan bir çalışmada etiyolojik gruplar EEG bulguları açısından değerlendirildiğinde kriptojenik infantil spazm grubunda en sık klasik hipsaritmi görüldüğü bildirilmiştir (78). Bu çalışmanın aksine, çalışmamızda kriptojenik etiyolojili grupta en sık (%43,5) jeneralize epileptik anormallik saptandı; idiyopatik etiyolojili grupta ise supresyon burst paterninin hiç görülmemesi dikkat çekiciydi. İnteriktal EEG bulguları prognoz açısından incelendiğinde ise anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı.

İnfantil spazmın etiyolojik sınıflandırmasında nöroradyolojik görüntüleme yöntemlerinde kaydedilen teknik gelişmeler büyük rol oynamıştır. Geçmiş yıllara göre semptomatik grup oranı giderek artmıştır. Serebral gelişimsel malformasyonlar, intrakraniyal kanama, tümör gibi hastalıklara direkt MRG ile tanı konabilmektedir. İnfantil spazmlı hastalarda nörogörüntüleme çalışmalarında %70-80 oranında anormal bulgular saptanmaktadır (24). Beyin MRG beyaz cevher lezyonları, fokal kortikal

lezyonlar ve subkortikal lezyonları beyin BT'ye göre daha iyi gösterir ayrıca infantil spazmlı hastalarda motor gelişim prognozu hakkında daha fazla bilgi verir (79,80). Karataş (76) çalışmasında görüntüleme yöntemi olarak olguların %80'inde MRG kullanıldığını, %74,6 oranı ile en sık saptanan patolojinin literatüre benzer şekilde serebral atrofi olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların %95,7'sinde beyin MRG, %4,3'ünde ise BBT kullandık. Hastaların %69,1'inde anormal nöroradyolojik görüntüleme bulguları saptadık. Literatürün aksine hipoksik iskemik değişiklikler ve serebral gelişimsel malformasyonlar en sık saptanan bulgulardı. Bu durumun merkezimizin özellikleri ile ilişkili olduğu düşünüldü. Çünkü kliniğimiz bulunduğumuz bölgede bir referans merkez konumunda ve kırsal bölgeye hizmet verdiğimiz için prenatal ve doğumla ilişkili risk faktörleri yüksek. Aynı zamanda akraba evliliği oranı yüksek olduğu için gelişimsel malformasyon görülme sıklığı da fazladır. Khatani ve ark. (81) idiyopatik/kriptojenik İS tanısı ile takip edilen hastaların prognozu ve etiyojisinin açıklanmasında MRG'nin rolünü araştırdıkları çalışmalarında önceden etiyojisi bilinmeyen 1/3 hastada ek bilgiler sağlandığını; nonspesifik bulgular içeren MRG ile normal MRG bulgularına sahip hastaların benzer prognoz gösterdiğini; spazmların sonlanmasının MRG bulgularından bağımsız olduğunu; semptomatik etiyojili hastaların kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde semptomatik etiyojili kötü prognozla ilişkiliyken nöbet prognozu ve anormal MRG bulgularının varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İnfanıl spazm tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına karşın henüz standart bir tedavi yaklaşımı oluşturulamamıştır. Çeşitli medikal tedaviler ve seçilmiş vakalarda cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir. İlk seçenek tedaviler ACTH, vigabatrin, prednizolon, piridoksin olarak sayılabilir. İkinci seçenek tedaviler arasında ise benzodiazepinler, valproik asit, lamotrijin, topiramet, zonisamid, levetiresetam yer almaktadır. Alternatif tedavi seçeneği olarak ketojenik diyetle de çalışmalar yapılmıştır (41). Yılmaz (64) çalışmasında ilk tedavide en sık vigabatrin (%62,2) ardından ACTH (%27) ve valproik asit (%8) kullanıldığını, kısa süreli tedavi yanıtı açısından ACTH'nın daha başarılı olduğunu ancak ACTH kullanılan olguların %33'ünde relaps geliştiğini bildirmiştir. Lux ve ark. (46) çalışmasında hormonal tedavinin başlangıçta spazmları vigabatrinden daha iyi kontrol ettiği halde, 12-14 aylıkken hormonal tedavi ve vigabatrin grubundaki hastaların nöbetsizlik oranlarının benzer olduğunu göstermiştir. O'Callaghan ve ark. (82) 377 hastadan oluşan randomize, çok merkezli çalışmalarında hormonal tedavi ile vigabatrinin birlikte kullanımında tedavi yanıtını %72, sadece



hormonal tedavi alan hastalarda ise %51 olarak bildirmişlerdir; kombinasyon tedavisinde sadece hormonal tedavi alan hastalara göre 14. ve 42. günlerde değerlendirilen tedavi yanıtının istatistiksel olarak anlamlı daha iyi olduğu ve daha kısa sürede tedaviye yanıt alındığı, yan etki açısından ise farklılık göstermediği saptanmıştır. Hastaların takipleri devam etmekte olup uzun dönem prognoz belirtilmemiştir.

Çalışmamızda başlangıç tedavisinde tercih edilen ilaçlar vigabatrin (%25,5), fenobarbital (%25,5), ACTH (%22,3), ACTH ile vigabatrin birlikte (%19,1) ve diğer ilaçlar (%7,5) idi. Fenobarbital başlanan hastaların %33,3'ünde yenidoğan döneminde spazm dışı eşlik eden nöbetler mevcuttu. Hastaların %33'ünde ise başlangıç tedavisinin başka hastanelerde düzenlenmiş olduğu, takipte ortalama 1 ay sonra merkezimize başvurdukları saptandı. Hastaların %48,9'unda başlangıç tedavisine yanıt alınırken, %51,1'inde başlangıç tedavisine yanıt alınmadı. Başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçlar tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde O'Callaghan ve ark.'ın (82) çalışmasını destekler şekilde en iyi tedavi yanıtının %83,3 oranı ile vigabatrin ve ACTH beraber kullanımında saptandı. Vigabatrin ve ACTH beraber kullanımının tedavi başarı oranı diğer ilaçlara göre anlamlı yüksek bulundu. Literatürden farklı olarak ilk tedavi tercihinde tek başına vigabatrin veya tek başına ACTH kullanımı tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bununla beraber başlangıç tedavisinde fenobarbital alan hastalarda tedavi yanıtı %45,8 idi ve tek başına ACTH kullanımı ile benzer, vigabatrinden yüksek oranlardaydı. Başlangıç tedavisinde kullanılan ilaç ile relaps ve en az 6 aylık izlem sonrasında değerlendirilen nöbet prognozu açısından da ilişki saptanmadı. Başlangıç tedavisine olumlu yanıt, uzun dönem nöbet prognozu açısından iyi prognostik gösterge olarak değerlendirildi. Yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde erken ve kalıcı başlangıç tedavisi yanıtının bağımsız iyi prognoz kriteri olduğu belirtilmiştir (72). Hastaların etiyolojik sınıflaması ve başlangıç tedavisine yanıt varlığı karşılaştırıldığında, idiyopatik etiyoloji ile takip edilen grupta tedaviye yanıt varlığı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Semptomatik etiyolojili grupta tedaviye yanıtı %52,7, kriptojenik grupta %65,2, idiyopatik grupta ise %25 olarak saptandı. Bu durumun hastalarımızın etiyolojisinde büyük yer tutan hipoksik iskemik ensefalopati ve santral sinir sistemi malformasyonları gibi kalıcı beyin hasarı yapan durumlarla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Knupp ve ark. (77) başlangıç tedavisine yanıt alınamayan hastalarda ikinci tedaviye yanıt durumunu değerlendirdikleri çok merkezli, prospektif çalışmalarında

ikinci tedavide hastaların %35'inde hormonal tedavi, %32'sinde vigabatrin, %33'ünde standart olmayan tedavi seçeneklerinin kullanıldığını ve toplam başarı oranının %37 olduğunu ancak standart ilaç tedavisi alan hastalarda ilk ve ikinci tedavide farklı mekanizmalı ilaç kullanılanlarda tedavi yanıt oranının (%55) anlamlı yüksek saptandığını bildirmişlerdir. Kotagal (83) da çalışmasında benzer sonuçlar elde etmiş olup standart ilaçların tedavi yanıtının daha yüksek olduğunu, ikinci tedavide farklı mekanizmalı standart ilaç kullanımında daha iyi tedavi yanıtı alındığını belirtmiştir.

Çalışmamızda hastaların %83'üne ilk tedaviden sonra devam tedavisi verildiği saptandı. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen veya spazmlarda %50'den fazla azalma olmakla beraber spazmları devam eden hastalara devam tedavisi verildi. Devam tedavisinin ilk tedaviden sonraki ortalama başlangıç süresi 3,2 ay idi. Devam tedavisi olarak hastaların %33,3'ünde ACTH, %20,5'inde vigabatrin, %17,9'unda valproik asit, %28,2'sinde ise diğer standart olmayan ilaç tedavileri verilmişti. Hastaların %62,8'inde tedaviye olumlu yanıt alındı. Devam tedavisinde ACTH kullanılan hastalarda tedaviye olumlu yanıt oranı (%84,6) diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Devam tedavisinde ACTH kullanılan hastaların büyük çoğunluğunu başvurdıkları ilk merkezde fenobarbital, levetiresetam ve valproik asit başlanan ancak 1. ayın sonunda spazmları devam eden hastalar oluşturuyordu. Çalışmamıza göre başlangıç tedavisinde ACTH ve vigabatrin birlikte kullanımının olumlu sonuçları nedeniyle ilk seçenek tedavisi olarak tercih edilebileceğini, ilk tedavide diğer ilaçların kullanıldığı hastalarda devam tedavisinde ACTH'nın ilk seçenek olması gerektiğini düşünmekteyiz.

İnfanıl spazmda prognoz büyük oranda etiyolojik nedene bağlıdır. Hastalarda ölüm oranı da oldukça yüksektir. Ancak gelişmiş ülkelerde iyileşen tıbbi bakım imkanları nedeniyle bu oran giderek düşmektedir. Hastalarda erken ölüm hızı %5-31 arasında değişir (24). Çalışmamızda hastalarımızın %6,4'ünün tanı aldıktan sonra ilk 2 yıl içinde pnömoni, sepsis gibi komorbid patolojiler nedeniyle eksitus olduğu saptandı.

Yapılan bir çalışmada ortalama takip süresi 28,1 ay olan olguların %58,5'inde dirençli epilepsi geliştiği, %24,6'sında antiepileptik tedavi ile nöbetlerin kontrol altına alındığı, %16,9'unda ise nöbetlerin sonlandığı bildirilmiştir (63). Çalışmamızda hastalarımızın ortalama takip süreleri  $31,4 \pm 25,6$  ay olarak saptandı. Hastaların %69,1'i merkezimizde takiplerine düzenli devam etmekte, takip süreleri 6-96 ay arasında değişmekte idi. Hastaların son değerlendirilmesinde %6,4'ünün ilaç tedavisi almadığı ve nöbetsiz takip edildiği, %21,3'ünün monoterapi ile nöbetsiz izlendiği, %50'sinde ise

dirençli epilepsi geliştiği, ikili veya çoklu kombinasyon tedavileri aldığı saptandı. Hastaların %50'sinde relaps saptandı. Ortalama relaps süresi 2,8 ay idi. Tedavide tercih edilen ilaçla relaps gelişimi arasında ilişki bulunamadı ancak nöbet başlangıç yaşı 0-3 ay arasında olan hastalarda, ilk tedaviye olumlu yanıt vermeyenlerde relaps gelişimi anlamlı yüksek bulundu, bu durum kötü prognozla ilişkili olarak değerlendirildi. Takipte nöromotor gelişimi normal olarak değerlendirilen hastalarda relaps saptanmadı. Bir çalışmada infantil spazm sonrası başka nöbet tiplerinin gelişiminin tüm prognostik göstergeler açısından kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (64). Çalışmamızda da benzer şekilde diğer nöbet tipleri gelişen hastalarımızda takipte %70,6'sında nöbetlerin devam ettiği saptandı ve kötü nöbet prognozu ile ilişkili bulundu ancak bu çalışmanın aksine nöromotor gelişim prognozu ile ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, infantil spazm tüm dünyada ve ülkemizde ciddi nörolojik sekeller, dirençli nöbetler ile morbiditesi ve mortalitesi yüksek yaşa bağımlı önemli bir ensefalopatidir. Etiyoloji prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir. Hipoksik doğum infantil spazmla ilişkili en önemli önlenilebilir perinatal faktördür. Spazmlar gelişimi devam eden santral sinir sisteminde daha fazla hasarlanmaya yol açar, erken ve uygun tedavi ile prognoz açısından olumlu katkı sağlanabilir. Günümüzde herkes tarafından kabul gören standart bir tedavi şeması yoktur. İnfantil spazmın patofizyolojisine açıklık getirecek, standart tedavi modellerinin oluşturulabileceği, iyi planlanmış klinik ve laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda erkek/kız oranı 1,29/1 idi.
2. Ortalama başvuru yaşı  $6,98 \pm 4,73$  ay idi.
3. Hastaların ortalama takip süreleri  $31,4 \pm 25,6$  ay blundu.
4. Hastaların %38,3'ünde prenatal, %57,4'ünde natal, %51'inde ise postnatal risk faktörü tespit edildi.
5. En sık görülen natal risk faktörü %28,1 oranı ile hipoksik doğum idi.
6. Anne-baba akrabalık öyküsü %31,9 saptandı.
7. İlk başvuru anında hastaların %80,9'unda anormal nörolojik muayene bulguları ve %37,2'sinde mikrosefali saptandı.
8. Hastaların %91,4'ünde nöbetlerin bir yaştan altında başladığı görüldü.
9. Nöbet başlangıcı ile tedavi başlangıcı arasındaki süre hastaların %62,7'sinde bir ay idi.
10. Hastaların %27,7'sinde infantil spazmdan önce diğer nöbet tiplerinin varlığı saptandı.
11. Hastaların %18,1'inde yenidoğan konvülsiyonu mevcuttu.
12. Hastaların %54,3'ünde infantil spazmdan sonra diğer nöbet tiplerinin gelişmiş olduğu tespit edildi.
13. Semptomatik etiyolojili grupta spazmlardan önce nöbeti olan hastaların %68,4'ünde hipoksik iskemik ensefalopati mevcuttu.
14. Hastaların nöbet tipleri değerlendirildiğinde %86,2'sinde spazm tipi nöbet, %13,8'inde jeneralize tip nöbet tanımlandı. En sık spazm tipi fleksör spazm idi.
15. Etiyolojik açıdan hastalar incelendiğinde %58,5 semptomatik, %24,5 kriptojenik, %17 idiyopatik etiyoloji saptandı.
16. Semptomatik etiyolojide en sık görülen nedenler hipoksik iskemik ensefalopati (%43,6) ve santral sinir sistemi malformasyonları (%29,1) idi (n=55).
17. Tedavi öncesi en sık tespit edilen EEG bulgusu %40,4 ile hipsaritmi idi.
18. EEG'de zemin akivitesi değerlendirildiğinde %73,4 oranı ile en sık zemin aktivitesi düzensizliği ve yavaşlama saptandı.
19. Hastaların nöroradyolojik görüntüleme bulguları incelendiğinde %69,1'inde patoloji mevcuttu, en sık olarak da hiposik iskemik değişiklikler saptandı.

20. Çalışmamızda başlangıç tedavisinde tercih edilen ilaçlar vigabatrin (%25,5), fenobarbital (%25,5), ACTH (%22,3), ACTH ile vigabatrin birlikte (%19,1) ve diğer ilaçlar (%7,5) idi.
21. Hastaların %48,9'unda başlangıç tedavisine yanıt alınırken, %51,1 hastada başlangıç tedavisine yanıt alınamadı.
22. Başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçlar tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde en iyi tedavi yanıtının % 83,3 oranı ile vigabatrin ve ACTH beraber kullanımında alındığı saptandı (**p=0,01**).
23. Başlangıç tedavisinde kullanılan ilaç ile relaps ve en az 6 aylık izlem sonrasında değerlendirilen nöbet prognozu açısından ilişki saptanmadı.
24. Hastaların etiyolojik sınıflaması ve başlangıç tedavisine yanıt varlığı karşılaştırıldığında, idiyopatik etiyoloji ile takip edilen grupta tedaviye yanıt varlığı diğer gruplara göre yüksek bulundu (**p=0,044**).
25. Hastaların %83'üne başlangıç tedavisinden sonra devam tedavisi verildiği saptandı. Devam tedavisinin başlangıç tedavisinden sonra ortalama başlangıç süresi 3,2 ay idi.
26. Devam tedavisinde ACTH kullanılan hastalarda tedaviye olumlu yanıt oranı (%84,6) diğer gruplara göre yüksek bulundu (**p=0,01**).
27. Çalışmamızda hastalarımızın %6,4'ünün tanı aldıktan sonra ilk 2 yıl içinde eksitus olduğu saptandı.
28. Hastaların son değerlendirilmesinde %6,4'ünün ilaç tedavisi almadığı ve nöbetsiz takip edildiği, %21,3'ünün monoterapi ile nöbetsiz izlendiği, %50'sinde ise dirençli epilepsi geliştiği, ikili veya çoklu kombinasyon tedavileri aldığı saptandı.
29. Hastaların %50'sinde relaps saptandı. Ortalama relaps süresi 2,8 ay idi.
30. Nöbet başlangıç yaşı 0-3 ay arasında olan hastalarda ve başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda relaps gelişimi anlamlı yüksek bulundu (**p<0,05**).
31. İnfantil spazmdan sonra diğer nöbet tipleri gelişen hastaların %70,6'sında nöbetlerin devam ettiği saptandı; nöbet prognozu açısından kötü prognostik gösterge olarak kabul edildi (**p=0,03**).
32. Hastaların %94,7'sinde nöromotor gelişimin geri olduğu saptandı.
33. İdiyopatik etiyoloji nöromotor gelişim açısından diğer etiyolojik nedenlere göre iyi prognoz ile anlamlı ilişkili bulundu (**p=0,001**).
34. İlk bakıda anormal nörolojik muayene bulguları saptanan hastalarda nöromotor gelişim geriliği anlamlı yüksek bulundu (**p<0,05**).

35. Başlangıç tedavisine ve devam tedavisine olumlu yanıt, nöbet prognozu açısından iyi prognostik gösterge olarak tespit edildi (**p=0,02**).
36. Semptomatik ve kriptojenik etiyoloji nöbet prognozu açısından kötü prognozla ilişkili bulundu (**p=0,03**).



## KAYNAKLAR

1. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms /West syndrome). *J Clin Neurophysiol*, 2003; 6: 408-25.
2. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al. *Swaiman's Pediatric Neurology 5th ed.* Elsevier Health Sciences. 2012: 781-89.
3. Ohtsuka Y, Kobayashi K, Ogino T, et al. Spasms in clusters in epilepsies other than typical West syndrome. *Brain and Development*, 2001; 23: 473-81.
4. Eling P, Renier WO, Pomper J, et al. The mystery of the Doctor's son, or the riddle of West syndrome. *Neurology*, 2002; 58.6: 953-955.
5. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989; 30: 389–399.
6. Engel J. Report of the ILAE classification Core Group. *Epilepsia*, 2006;47: 1558-68.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017;58.4: 512-521.
8. Hrachovy RA, Frost Jr JD. Severe encephalopathic epilepsy infants: Infantile spasms (West syndrome). In: Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE, editors. *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy 3rd ed.* New York: Demos;2008: 249-68.
9. Pellock JM, Hrachovy RA, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a US consensus report. *Epilepsia*, 2010; 51.10: 2175-2189.
10. Glaze DG, Nordli Jr DR, Dashe JF. "Etiology and pathogenesis of infantile spasms." UpToDate: Oct 06, 2017.
11. Wheless JW, Gibson PA, Rosbeck KL, et al. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. *BMC pediatrics*, 2012; 12.1: 108.

12. Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia*, 1991;32: 212–4.
13. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of “West syndrome.” *Epilepsia*, 1973; 14: 153–164.
14. Stafstrom CE, Holmes GL. Infantile spasms: criteria for an animal model. *International Review of Neurobiology*, 2002; 49: 391.
15. Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol*, 2005; 22: 25.
16. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Shearer WT, et al. Immunological evaluation of patients with infantile spasms. *Ann Neurol*, 1985; 18: 414.
17. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Pollack M, et al. Serologic HLA typing in infantile spasms. *Epilepsia*, 1988;29: 817–9.
18. Mota NGS, Rezkallah-Iwasso MT, Peracoli MTS, et al. Demonstration of antibody and cellular immune response to brain extract in West and Lennox-Gastaut syndromes. *Arq Neuropsiquiatr*, 1984;42: 126–31.
19. Suastegui RA, de la Rosa G, Carranza JM, et al. Contribution of the MHC class II antigens to the etiology of infantile spasm in Mexican Mestizos. *Epilepsia*, 2001;42: 210–215.
20. Howitz P, Platz P. Infantile spasms and HLA antigens. *Arch Dis Child*, 1978; 53: 680–2.
21. Kato M, Dobyns WB. X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, “interneuronopathy.” *J Child Neurol*, 2005; 63: 392–397.
22. Alva-Moncayo E, Diaz-Leal MC, Olmos-Garcia de Alba G. Electroencephalographic discoveries in children with infantile massive spasms in Mexico. *Rev Neurol*, 2002;34: 928–32.
23. Özmen M. Yenidoğan ve Bebeklik Dönemi Epilepsi Sendromları. İçinde: Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer YKY (editörler). Türkiye Çocuk Nöroloji Derneği Çocuk Nörolojisi. Ankara, Anıl Grup Matbaacılık, 2010: 289-292.
24. Glauser TA, Kao A. Infantile Spasm (West Syndrome). *Medscape*. Updated: Dec 27, 2017.
25. Nelson GR. Management of infantile spasms. *Translational pediatrics*, 2015; 4.4: 260.



26. Frost JD Jr, Hrachovy RA. Infantile spasms. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2003.
27. OKAN MS. İnfantil Spazm-Derleme. *J Curr Pediatr*, 2004.
28. Dulac O, Pouin P, Schlumberger E. Infantile Spasms. In: Wyllie E. (ed) Treatment of Epilepsy Principles and Practice Philadelphia. A Wolters Kluwer Company, 2001: 415-452.
29. Cuvellier JC, Lepine A. Childhood periodic syndromes. *Pediatr Neurol*, 2010; 42: 1-11.
30. Uldall P, Alving J, Hansen LK, et al. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child*, 2006; 91: 219-21.
31. Özmen M, Tatlı B, Ekici B. Yenidoğan ve sütçocuğunun epileptik sendromları. *Türk Pediatri Arşivi*, 2011; 46.3.
32. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev*, 2002; 24: 13-23.
33. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol*, 2003; 20: 398-407.
34. Djukic A, Lado FA, Shinnar S, et al. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other? *Epilepsy Res*, 2006; 1: 68-76.
35. Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Can J Neurol Sci*, 2005; 32: 409-18.
36. Serdaroğlu A, Arhan E. Çocukluk ve Ergenlik Çağı Semptomatik Epilepsiler. İçinde: Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer YKY (editörler). *Türkiye Çocuk Nöroloji Derneği Çocuk Nörolojisi*. Ankara, Anıl Grup Matbaacılık, 2010: 309.
37. Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P. Current role of vigabatrin in infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007 Nov. 11(6):331-6.
38. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion. *Epileptic Disord*. 2007 Dec. 9(4):353-412.
39. Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol*. 2016 Mar. 79 (3):475-84.
40. Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience. *Italian journal of pediatrics*, 2010; 36.1: 15.

41. Taghdiri MM, Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iranian journal of child neurology*, 2014; 8.3: 1.
42. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2012; 78.24: 1974-1980.
43. Partikian A, Mitchell WG. Major adverse events associated with treatment of Infantile spasms. *J Child Neurol*, 2007; 22: 1360–1366.
44. Riikonen R. West syndrome. In: Wallace SJ, Farrell K, editors. *Epilepsy in children* 2nd ed. London: Arnold; 2004: 142-7
45. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile spasms study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*, 2004; 364:1773-1778.
46. Lux AL, Edwards SW, Hancock E. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol*, 2005 Nov. 4(11): 712-7.
47. Iyer A, Appleton R. Improving outcomes in infantile spasms: role of pharmacotherapy. *Pediatric Drugs*, 2016; 18.5: 357-366.
48. Fenichel GM. Klinik Çocuk Nörolojisi Belirti ve Bulgular Yaklaşımı 5. Baskı, Çev. Ed: Vildan Baytok. Adana, Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 42-43.
49. Yılmaz S, Tekgül H, Serdaroğlu G, et al. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurologica Belgica*, 2016; 116.4: 519-527.
50. Riikonen R, Sillanpää M, Saarinen M, et al. Infantile spasms: Long-term mortality of the patients. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2017; 21: 186.
51. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi Group. *Epilepsia*, 2004;45: 1416-28.
52. Tütüncüoğlu S. İnfantil spazm/West sendromu. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel sayısı*, 2003;1(2):128-35.
53. Apak S. Konvülsiyonlar. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediyatri* 4. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 1678.

54. Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden. *Epilepsia*, 1995;36:572-4.
55. Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005. p. 53-72.
56. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev*, 2001; 23:539-41.
57. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia*, 1999;40:748-51.
58. Zhu X, Chen O, Zhang D, et al. A prospective study on the treatment of infantile spasms with first-line topiramate followed by low-dose ACTH. *Epilepsy Res*, 2011;93:149-154.
59. Lagae L, Verhelst H, Ceulemans B, et al. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality. A multicentre follow up study. *Seizure*, 2010;19:159-164.
60. Kaushik JS, Patra B, Sharma S, et al. Clinical spectrum and treatment outcome of West Syndrome in children from Northern India. *Seizure*, 2013;22:617-621.
61. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia* 2010;51:2168-2174.
62. İbrahim S, Gulab S, Ishaque S, et al. Clinical profile and treatment of infantile spasms using vigabatrin and ACTH-a developing country perspective. *BMC Pediatrics* 2010,10:1.
63. Yarar C. İnfantil Spazm Olgularının Değerlendirilmesi ve Uzun Süreli İzlemi. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Yan dal uzmanlık tezi, Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi, 2010.
64. Yılmaz S. İnfantil Spazmda Prognostik Faktörler. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Yan dal uzmanlık tezi, İzmir: Ege Üniversitesi, 2011.
65. Bittles AH. The prevalence and outcomes of consanguineous marriage in contemporary societies. *Cousin Marriages: Between Tradition, Genetic Risk and Cultural Change*, 2015; 28: 33.
66. Türkiye İstatistik Kurumu, İstatistiklerle Aile, 2016. www.tuik.gov.tr, (ET: 10.05.2017)

67. Khreisat WH. Clinical profile of infants with hypsarrhythmia. *Acta Informatica Medica*, 2011; 19.3: 149.
68. Koul R, Chacko A, Cherian E. West syndrome: a university hospital based study from Oman. *Brain Dev*, 2001;23:586-92.
69. Lee J, Lee JH, Yu HJ, et al. Prognostic factors of infantile spasms: role of treatment options including a ketogenic diet. *Brain and Development*, 2013;35(8), 821-826.
70. Singhi P, Ray M. Profile of West syndrome in North Indian children. *Brain and Development*, 2005, 27.2: 135-140.
71. Yılmaz Ü. West sendromu: Klinik özellikleri ve kısa dönem prognozu. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2014, 5.1.
72. Riikonen SR. Favorable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Ped Neurol*, 2010;14:13-18.
73. Lagae L, Verhelst H, Ceulemans B, et al. Treatment and long term outcome in West syndrome: The clinical reality. A multicenter follow up study. *Seizure*, 2010;19:159-164.
74. Marandi E, Kumar A, Kaddurah A, et al. Infantile Spasms in Children with Down Syndrome: Detroit Experience. *JICNA*, 2017.
75. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia* 2015; 56:617.
76. Karataş K. West Sendromlu Hastaların Etiyolojisi, Prognozu ve Epileptik Dönüşümü. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2014.
77. Knupp KG, Leister E, Coryell J, et al. Response to second treatment after initial failed treatment in a multicenter prospective infantile spasms cohort. *Epilepsia*, 2016; 57(11), 1834-1842.
78. Karvelas G, Lortie A, Scantlebury MH, et al. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure* 2009;18:197-201.
79. Saltik S, Kocer N, Dervent A. Informative value of magnetic resonance imaging and electroencephalography in the prognosis of infantile spasms. *Epilepsia*, 2002;43: 246–52.
80. Chugani JHT, Muzik O, Chugani DC. Neuroradiological assessment of brain structure and function and its implication in the pathogenesis of West syndrome. *Brain Dev*, 2001;23:488–95.

81. Khatami A, Sell E, Aggag M, et al. Brain MRI Findings in Infantile Spasm: Outcome Correlations in a Patient Cohort. *Open Journal of Medical Imaging*, 2016; 6(03), 80.
82. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *The Lancet Neurology*, 2017, 16.1: 33-42.
83. Kotagal P. Should You Use ACTH or Vigabatrin for Infantile Spasms? Or Why Not Use Both Together? *Epilepsy currents*, 2017, 17.5: 285-287.

