

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İNİANTİL SPAZM OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ  
VE UZUN SÜRELİ İZLEMİ

Yrd.Doç.Dr. Coşkun YARAR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2010



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İNİANTİL SPAZM OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ  
VE UZUN SÜRELİ İZLEMİ

Yrd.Doç.Dr. Coşkun YARAR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof.Dr. Ayten YAKUT

ESKİŞEHİR  
2010

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Yrd.Doç.Dr.Coşkun YARAR'a ait "İnfanfil spazm olgularının değerlendirilmesi ve uzun süreli izlemi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Çocuk Nörolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 22.03.2010

Jüri Başkanı Prof.Dr. Ayten YAKUT

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Abdülkadir KOÇAK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Sultan DURMUŞ AYDOĞDU

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte  
Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Zübeyir KILIÇ

Dekan

## TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık ve Çocuk Nörolojisi yan dal eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, Çocuk Nörolojisi'ni bana sevdiren ve teşvik eden, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocam, tez danışmanım Prof.Dr. Ayten Yakut'a, çalışmamın istatistiksel analizinde değerli katkıları olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yard.Doç.Dr. Cengiz Bal'a, araştırma hastalarını değerlendiren, bilgilerini titiz bir şekilde kayıt eden, geçmişteki ve şu anki değerli araştırma görevlileri ve Tıp Fakültesi öğrencilerine, çalışmama konu olan İnfantil spazmlı hastalar ve onların cefakar ailelerine teşekkür ederim.

## ÖZET

**Yarar C. İnfantil spazm olgularının değerlendirilmesi ve uzun süreli izlemi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** Bu çalışmada infantil spazmlı (İS) hastaların klinik özellikleri, risk faktörlerinin belirlenmesi ve uzun süreli izlemde gelişen nörolojik sekellerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda 1984 ile 2009 yılları arasında İS tanısı alan 109 (59 erkek, 50 kız) hastanın, prenatal, perinatal ve postnatal, nöromotor gelişim ve nöbet öyküsü, tedavi, fizik ve nörolojik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, uygulanan tedavi yöntemlerine yanıt, nöromotor gelişimleri ve gelişen nörolojik sekeller değerlendirildi. Etiyolojik değerlendirmede hastaların %17.4'ü idiyopatik, %82.6'sı semptomatik İS idi. Semptomatik hastalarda en sık görülen nedenler perinatal ensefalopati ve konjenital santral sinir sistemi anomalileri idi (sırasıyla %54.4, 18.9). Tedavi başlangıcında spazmların kesilme oranı sadece ACTH alan hastalarda, sadece antiepileptik ilaç alanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.04$ ). Ortalama 28.1 ay izlem dönemini takiben, hastalarımızın %58.5'inde ilaca dirençli epilepsi, %23.4'ünde LGS, %84.6'sında mental/gelişim geriliği, %55.5'ünde motor bozukluk, %48.9'unda serebral palsy ve %39.0'unda otistik bulgular gelişti. Çalışmamızda; İS öncesi ya da tedavi sonrası nöromotor gelişim geriliği olması, ilk başlanan antiepileptik veya ACTH tedavisine yanıt alınamaması, ACTH tedavisi sonrası nöbetsiz kalma süresinin kısa olması, semptomatik İS, mikrosefalinin olması, serebral görüntüleme patolojik bulgu olması, ve serebral palsy gelişmesi kötü prognozla ilişkili idi. Sonuç olarak, infantil spazmda erken tanı, uygun ve yeterli tedavi verilmesi, etiyolojiye göre prognoza olumlu katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: infantil spazm, West sendromu, risk faktörleri, prognoz, ACTH

## ABSTRACT

**Yarar C. Analysis of cases with infantile spasms and long term follow up. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Subspecialty Thesis in Department of Pediatrics, Pediatric Neurology, Eskisehir, 2010.** The aim of this study was to evaluate the clinical profile, to determine the associated risk factors, and follow up the patients with IS, retrospectively. 109 patients (59 boys, 50 girls) diagnosed with IS between 1984 and 2009 at Eskisehir Osmangazi University, Pediatric Neurology Unit included in the study. Details of seizure semiology, prenatal, perinatal and postnatal events, developmental milestones, treatment received, physical and neurological examination and investigations were recorded. Etiology analysis indicated that IS was idiopathic in %17.4, and symptomatic in %82.6. Perinatal encephalopathy and congenital central nervous system abnormalities were most common causes in the symptomatic patients (54.4, 18.9%, respectively). Initial spasm cessation rate was significantly higher in the patients who were only received ACTH therapy than who were only received antiepileptic drugs ( $p=0.04$ ). After the average 28.1 months follow-up period, drug refractory epilepsy (58.5%), LGS (23.4%), mental/developmental retardation (84.6%), motor deficits (55.4%) and autism (39.0%) were found in our patients. The presence of neurodevelopmental retardation (before onset of IS or after therapy), no cessation of seizures with initial antiepileptic drug or ACTH therapy, early relaps time after ACTH therapy, symptomatic etiology, presence of microcephaly, abnormal neuroimaging findings, and development of cerebral palsy were associated with a poor prognosis. In conclusion, early diagnosis, appropriate and adequate therapy might provide a contribution for favourable prognosis in IS, according to etiology.

Key Words: infantile spasm, West syndrome, risk factors, prognosis, ACTH

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.İnfanfil Spazm/West Sendromu	3
2.1.1.Giriş ve Tanımlama	3
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.3.Klinik Bulgular	4
2.1.4.Elektroensefalografi Özellikleri	7
2.1.5.Patofizyoloji	9
2.1.6.Tanı	13
2.1.7.İlişkili Etiyolojik ve Klinik Faktörler	14
2.1.8.Sınıflama	15
2.1.9.Ayırıcı Tanı	16
2.1.10.Tedavi	18
2.1.11.İS'da Klinik Seyir ve Prognoz	22
2.2.Lennox Gastaut Sendromu	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	53
6.SONUÇLAR	66
KAYNAKLAR	73



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AEİ	Antiepileptik ilaç
AGA	Gestasyonel yaşına göre normal ağırlıkta ("Appropriate for gestational age,")
BBT	Bilgisayarlı beyin tomografisi
C/S	Sezaryen seksiyö
CRF	Kortikotropin salgılatıcı faktör ("Corticotropin releasing factor,")
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon ("Corticotropin releasing hormone,")
EEG	Elektroensefalografi
EİEE	Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati
EME	Erken Miyoklonik Ensefalopati
İS	İnfantil spazm
LGA	Gestasyonel yaşına göre fazla ağırlıkta ("Large for gestational age,")
LGS	Lennox-Gastaut Sendromu
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NREM	Hızlı göz hareketleri olmayan ("Non-rapid eye movement,")
PET	Pozitron emisyon tomografi
PVL	Periventriküler lökomalazi
REM	Hızlı göz hareketleri ("Rapid eye movement,")
SGA	Gestasyonel yaşına göre düşük ağırlıkta ("Small for gestational age,")
SP	Serebral palsi
SPECT	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi ("Single photon emission computed tomography,")
TORCH	Toksoplazma-Rubella-Sitomegalovirüs-Herpes virüs
USG	Ultrasonografi
VGB	Vigabatrin

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. İnfantil spazmlı hastalarda spazm özellikleri	5
2.2. İnfantil spazm patogeneğinde gelişimsel desenkronizasyon modeli	13
4.1. Hastalarımızın EEG'lerinden örnekler	37
4.2. Hastalarımızın serebral görüntülemelerinden örnekler	39
4.3. Semptomatik grupta yer alan ve en az bir yıl izlenen süre ile izlenen 54 hastanın prognozu	49

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. İS'lı hastalarda etiyolojik nedenler	15
2.2. İS'da intramüsküler ACTH kullanım planı	19
2.3. ACTH ve kortikosteroidlerin beyin üzerine etkileri	20
4.1. Prenatal, natal ve postnatal risk faktörleri	30
4.2. Doğuma ait özellikler	31
4.3. Hastaların soygeçmiş özellikleri	31
4.4. İnfantil spazm hastalarında nöbetlerin başlangıç yaşı ve cinsiyetlerine göre dağılımı	32
4.5. İS nöbet özellikleri	33
4.6. İS nöbetlerine eşlik eden diğer bulgular	34
4.7. İS'lı hastalarda spazmlar dışındaki nöbet tipleri	34
4.8. Fizik ve nörolojik muayene bulguları	35
4.9. İS tanısı sırasında ve son kontrollerde mikrosefali durumunun karşılaştırılması	36
4.10. EEG bulguları	36
4.11. Hastaların BBT ve Beyin MRG bulguları	38
4.12. Semptomatik grupta yer alan hastaların etiyolojik nedenleri	41
4.13. İS'lı hastaların etiyolojiye göre nöbet özellikleri ve ilk EEG bulguları	42
4.14. İS'lı hastalarda tedavi	43
4.15. ACTH tedavi protokolü	44
4.16. ACTH tedavisinin yan etkileri	44
4.17. Başlangıçta ACTH ya da AEİ kullanımına göre tedavi yanıtı	45
4.18. Etiyolojiye göre ACTH tedavisine klinik yanıt	46
4.19. ACTH tedavisi sonrası nöbet tekrarlama zamanı ile etiyoloji arasındaki ilişki	46
4.20. Hastalarda gelişen nörolojik sekeller	47
4.21. İS'lı hastalarda prognozu etkileyen faktörler	49
4.22. İS'lı hastalarda epilepsi prognozunu etkileyen faktörler	51

	Sayfa
4.23. İS'lı hastalarda motor gelişim prognozunu etkileyen faktörler	51
4.24. İS'lı hastalarda mental gelişim prognozunu etkileyen faktörler	52

## 1. GİRİŞ

İnfanıl spazm/West sendromu (İS), genellikle süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan spazm tipi nöbetler, EEG'de hipsaritmi bulgusu ve hastaların çoğunda gözlenen psikomotor duraklama ve/veya gerileme ile seyreden bir epileptik ensefalopati tablosudur (1-4). Ortalama insidansı yaklaşık 1/3225 canlı doğum olarak hesaplanmaktadır (5). Spazmların ve hipsaritminin devam etmesi gelişmekte olan beyin üzerinde olumsuz etkiler yaparak ciddi mental, motor, duyuşal, psikiyatrik ve dirençli epilepsi gelişimi gibi sorunlara yol açabilmektedir. İnfantil spazm etiyojisi oldukça farklı nedenlere bağılı olabilir. Gelişmiş ülkelerde ilerleyici olmayan prenatal lezyonlar en sık görülen nedenler arasında iken (6-9), gelişmekte olan ülkelerde perinatal veya postnatal nedenlerin de etiyojide önemli rol oynadığı gösterilmiştir (10,11). En sık prenatal nedenler kortikal displaziler, nörokutanöz hastalıklar, serebral malformasyonlar ve metabolik bozukluklardır (7). Singhi ve Ray(9)'in Hindistan'da yaptığı bir çalışmada hastaların %26'sında prenatal risk faktörlerinin, yarısından fazlasında ise perinatal asfiksi, yenidoğan nöbetleri ve sepsis gibi perinatal risk faktörlerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Ohtahara ve ark.(12)'nin Japonya'da 180 İS'lı hastada yaptığı çalışmada ise prenatal risk faktörleri %42.8 ile en sık nedeni oluştururken, bunu sırasıyla %26.7 ile postnatal, %13.9 ile de perinatal risk faktörlerinin izlediği bildirilmiştir. İnfantil spazmlı hastalarda erken tanı ve tedavinin prognoz üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (13). Kivity ve ark. (14) kriptojenik İS'lı hastalardan oluşan çalışmalarında, spazmlar ortaya çıkmasıyla tedavi başlangıcı arasındaki süre 4 haftadan kısa olanların tamamı normal zeka düzeyine sahipken, tedaviye 4 haftadan sonra başlanan hastaların ancak %40'ında normal zeka düzeyi bildirmişlerdir.

Ülkemizde İS ile ilgili bildirilen az sayıda çalışma bulunmaktadır (15,16). Akgün ve ark. (16) semptomatik İS'lı hastaların %76'sında çok ağır gelişme geriliği saptamışlar ve hipoksik iskemik ensefalopatının etiyojide önemli bir rol oynadığını, perinatal dönem koşullarının iyileştirilmesinin İS'in önlenmesinde yararlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Bu alışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda temmuz 1984-Aralık 2009 tarihleri arasında "İnfantil Spazm" tanısı ile izlenen 109 hastanın demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi yanıtları, uzun süre izlenebilmiş olanlarda gelişen nörolojik sekeller ve risk faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amacı ile yapıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.İnfanıl Spazm/West Sendromu

#### 2.1.1.Giriş ve Tanımlama

İnfanıl spazm (West sendromu) süt çocuğu ve erken çocukluk dönemine özgü bir epileptik sendromdur. Bu sendrom için fleksiyon spazmları, sustalı çakı nöbetleri, infanıl miyoklonik nöbetler gibi 75'den fazla farklı isim kullanılmaktadır (5). İlk kez 1841 yılında William West tarafından tanımlanmış (5), yaklaşık 100 yıl sonra ise Gibbs ve Gibbs interiktal elektroensefalogram (EEG) paterni olan hipsaritmi'yi tanımlamıştır (5). İnanıl spazmlı hastaların çoğunda değişik derecelerde mental ve gelişimsel gerilik bulunmaktadır. Sorel ve Dusaucy-Bauloye (5), 1958 yılında adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi verilen İS'lı hastalarda klinik ve EEG bulgularında iyileşmeyi bildirmişlerdir.

Son yıllarda İS ile ilgili önemli miktarda bilgi birikimine rağmen, İS ile ilgili sınıflama ve nöbetlerin klinik tanımlamaları önemli ölçüde hasta başı gözlemlere bağlı kalmış, oldukça değişken ve farklı özellikler göstermiş, kafa karışıklığı ve tartışmalara neden olmuştur. 1970'li yıllarda uzun süreli poligrafik video monitorizasyonunun gelişmesiyle İS'in klinik özellikleri daha iyi anlaşılmıştır (5). Bu teknikler ayrıca tedavinin nöbet sıklığı ve EEG üzerindeki akut etkilerinin objektif olarak değerlendirilebilmesine imkan sağlamıştır. Nörogörüntüleme yöntemlerinde 1970 ve 1980'li yıllarda olan gelişmeler İS'lı hastalarda serebral patolojilerin tanımlanması, sınıflaması ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması konularında katkılar sağlamıştır (5).

#### 2.1.2.Epidemiyoloji

İnfanıl spazm insidansı 1000 canlı doğumda 0.05 ile 0.60 arasında, yaklaşık olarak ortalama 1000 canlı doğumda 0.31 (3225 canlı doğumda 1) olarak bildirilmektedir (5). Spazmlar genellikle yaşamın ilk 4 ile 8 ayları arasında başlar, 6. ayda pik yapar. Hastaların çoğunda 3 yaşından önce

ortaya çıkar (5). Erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir (17). Erkek/kız oranı 1.1/1 ile 2.8/1 arasında değişmektedir (17).

İnfanıl spazmlı hastalarda, İS için pozitif aile öyküsü % 0 ile % 7; herhangi bir epilepsi tipi için pozitif aile öyküsü ise % 0 ile % 33 arasında bildirilmektedir (5).

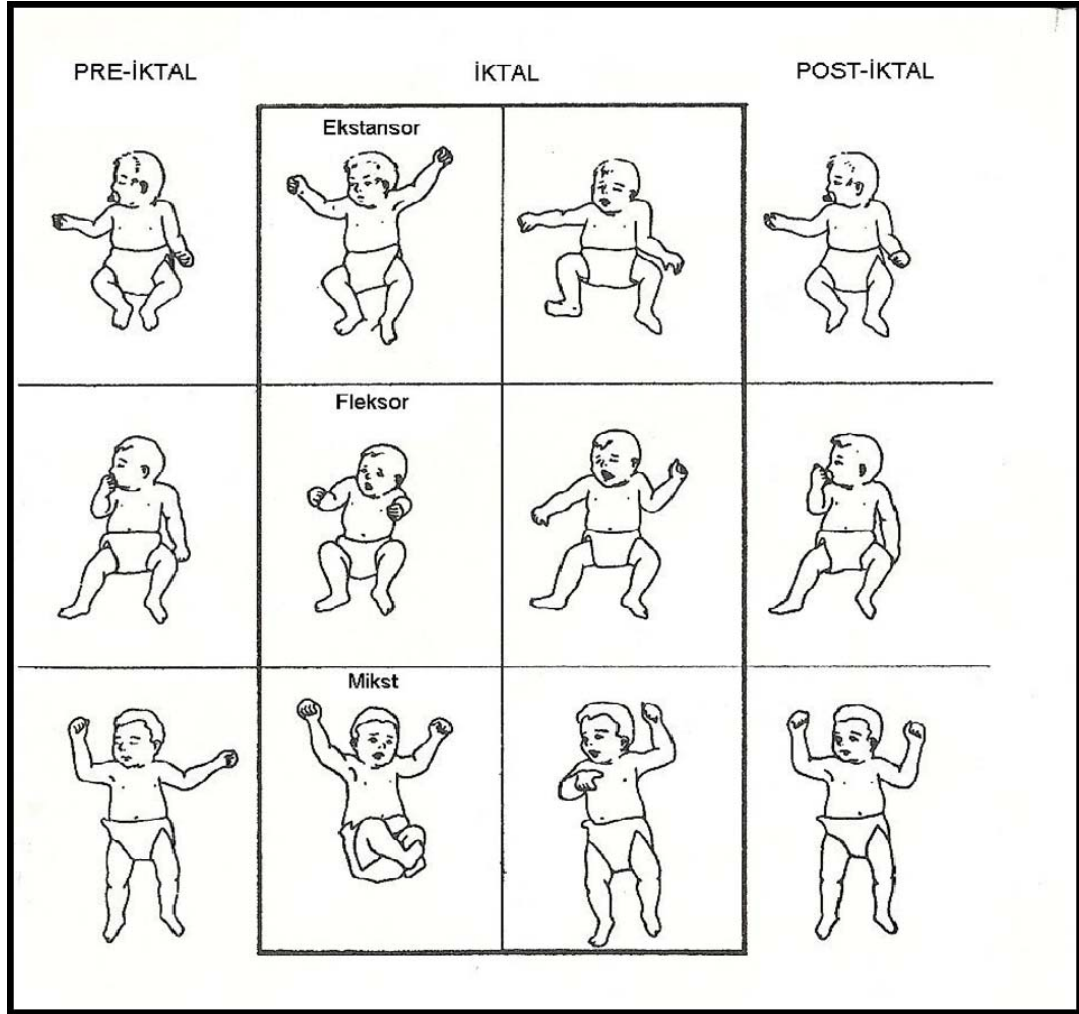
### **2.1.3.Klinik Bulgular**

#### **Spazmların Tanımlanması**

Motor spazmlar tipik olarak boyun, gövde ve ekstremitte kaslarının kısa süreli, bilateral simetrik kontraksiyonlarından oluşur. İnanıl spazm'daki kas kontraksiyonunun tipik özelliği; 2 saniyeden daha kısa süren fazik kontraksiyon şeklindeki başlangıç ve bunu izleyen yoğunluğu daha az ancak süresi 10 saniyeyi bulabilen tonik kontraksiyon şeklindedir. Nöbetin özelliği, hangi kas gruplarının baskın olarak etkilendiği (fleksör veya ekstansör) ve dağılımı ile ilişkilidir (5). Vücut pozisyonu (yatma ve oturma gibi) sıklıkla spazmların tipini etkilemektedir. Spazmların şiddeti tüm fleksör kasların kuvvetli kontraksiyonundan (sustalı çakı tipi nöbet), abdominal rektus kasındaki minimal kontraksiyona kadar değişkenlik gösterir.

Başlıca 3 farklı motor spazm tipi tanımlanmıştır. Bunlar; fleksör, ekstansör ve her ikisinin bir arada olduğu mikst tip şeklindedir (Şekil 2.1). Hrachovy ve Frost Jr.(5) İS'lı hastaların poligrafik video monitorizasyon incelemelerinde en sık görülen spazm tipinin mikst tip olduğunu ve bunu sırasıyla fleksör, ekstansör ve asimetric tiplerin izlediğini bildirmişlerdir. Motor spazmları izleyen veya bağımsız olarak ortaya çıkan "arrest fenomen" olarak adlandırılan "tepkisizlik" dönemleri görülebilir. İnanıl spazmlı hastaların çoğunda birden fazla nöbet tipi vardır (5,18,19).





Glaze DG, Zion TE. Curr Probl Pediatr 1985;15:1-39.

### Şekil 2.1. İnfantil spazmlı hastalarda spazm özellikleri

Otonomik değişiklikler (kalp hızında değişiklikler, siyanoz, solukluk, terleme ve kızarıklık), solunum hızı değişiklikleri, çeşitli sesler çıkarma (ağlama, gülme, homurtu gibi), hıçkırık, gülümseme, yüz buruşturma, dil ve ağız hareketleri ve gözle ilgili çeşitli bulgular (göz deviasyonu, nistagmus, göz açma ve kapama, pupillalarda dilatasyon ve göz yaşarması) motor spazmlara eşlik edebilmektedir (5,19).

İnfantil spazmlı hastalarda yapılan monitorizasyon çalışmalarında aynı hastanın nöbet sıklığındaki değişkenliğin birbirini izleyen 24 saatlik sürelerde az iken, iki haftalık aralıklarla monitorize edildiklerinde belirgin olduğu

bildirilmiştir (5). Günlük spazm sayıları farklı hastaların 24 saatlik izlemlerinde birkaç ile birkaç yüz arasında değişmektedir (5,18).

Gece ve gündüz spazm sayıları yaklaşık olarak aynıdır, tam uykuda nadiren görülür (% 3'ten az). Uykudan uyanma sırasında veya hemen sonra sık olarak görülür (5,20). Spazmlar beslenme veya fotik stimulyasyonla uyarılmaz, ancak nadiren dokunma veya ani yüksek sesle birlikte görülebilir. Spazmlar tek başına görülebilmekle birlikte daha sık olarak kümeler şeklinde ortaya çıkmaktadır, küme şeklinde spazmlar hastaların % 47 ile % 84'ünde bildirilmektedir (5). Kellaway ve ark.(21)'in yaptığı çalışmada her kümedeki spazm sayısının 2 ile 138 arasında değişkenlik gösterdiği, ardışık spazmların dakikada 15'e kadar çıkabildiği, küme içindeki motor spazm yoğunluğunun genellikle giderek artan, sonra azalan özellikte olduğu bildirilmiştir.

### **Spontan Remisyon**

Hrachovy ve ark.(22) hormonal ilaç almayan 44 İS'lı hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, İS'in ortaya çıkmasından sonra bir ay içinde infantil spazm nöbetleri ve EEG'de hirsaritmi paterninin düzelmeye başladığı, bir yıl içinde hastaların %25'inde kendiliğinden iyileşme olduğu bildirilmiştir.

### **İnfanfil Spazm'a Eşlik Eden Diğer Nöbetler**

İnfanfil spazm'a parsiyel nöbetler eşlik edebilmektedir. Parsiyel nöbetler spazmlar başlamadan önce, spazmlarla birlikte veya spazmlar kesildikten sonra, kendiliğinden veya tedaviyi takiben ortaya çıkabilir. İnanfil spazmlı hastalarda fokal epileptik deşarjlar görülebilir. Bazı araştırmacılar bu deşarjların İS'in primer kortikal jeneratör ile subkortikal yapıların etkileşimi sonucu ortaya çıktığını ileri süren hipotezi desteklediğini ileri sürmektedir. Fokal deşarjlar küme şeklindeki nöbetlerden önce, küme şeklindeki nöbetler sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilir. Fokal deşarjlar daima çeşitli odaklardan bağımsız olarak ve daima uykudan uyanma sırasında ortaya çıkar. İnanfil spazmlı hastalarda fokal deşarjların ortaya çıkışı rastlantısal, birbirlerini tetikleyici veya uyanma mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (5).

İnfanıl spazm'a tonik nöbetler de eşlik edebilmektedir. Bu iki nöbet tipini birbirinden ayırt etmek güç olabilir, zira klinik ve EEG özellikleri oldukça benzerdir. İki nöbet tipi arasındaki en önemli farklılık tonik nöbetlerin daha uzun sürmesi ve İS'lı hastaların çoğunda nöbetin başlangıç kısmında görülen yoğun fazik kısmın tonik nöbetlerde olmamasıdır. Tonik nöbetler küme şeklindeki spazmlardan önce nadiren görülür. Her iki nöbet tipi arasındaki benzerlikler nedeniyle, bu iki nöbet tipinin de benzer mekanizmalarla ve beyin aynı bölgesinden (olasılıkla beyin sapı) kaynaklandığı sanılmaktadır (5).

#### **2.1.4.Elektroensefalografi Özellikleri**

##### **İnteriktal Özellikler**

İnfanıl spazm'da görülen en sık interiktal EEG özelliği hipsaritmidir. İlk kez Gibbs ve Gibbs tarafından şu şekilde tanımlanmıştır: “..... rastgele yüksek voltajlı yavaş dalga ve dikenler. Bu dikenlerin süresi ve lokalizasyonu anlık değişkenlik göstermektedir. Bazen fokal, birkaç saniye sonra ise multifokal odaktan kaynaklandığı görülmektedir. Ara sıra diken dalga deşarjları jeneralize hale gelmekle birlikte, hiçbir zaman petit mal veya petit mal varyant tip ile karışmayacak şekilde ritmik tekrarlayıcı ve yüksek organize özellik göstermez. Bu görünüm neredeyse tamamen süreklilik gösterir, vakaların çoğunda uyku kayıtları yapılırken uyanma sırasında belirgin olarak görülür” (5).

Gibbs ve Gibbs'in tanımladığı bu prototipik patern genellikle İS'in erken dönemlerinde ve en sık 1 yaşın altındaki bebeklerde görülür. Bu patern İS'lı hastaların %7 ile 75'inde bildirilmiştir (5,11,23). Ayrıca, bu paterne ait varyasyon ve modifikasyonlar hastaların çoğunda görülebilir. Hrachovy ve ark. (24) 1984 yılında 67 İS'lı hastaya 24 saat EEG video monitorizasyon çalışması yaparak hipsaritmi paterninin 5 varyasyonunu tanımlamışlardır. Bunlar, hipsaritmi ile birlikte anormal deşarj oluşturan sürekli odak, hipsaritmi ve artmış interhemisferik senkronizasyon, yüksek voltaj içeren hipsaritmi, yavaş dalga aktivitesi ve çok küçük diken veya keskin dalga aktivitesi, asimetrik veya tek taraflı hipsaritmi, ve hipsaritmi ile birlikte jeneralize,

bölgesel veya lokalize voltaj düşüklüğü (supresyon-burst varyantı) şeklindedir.

Tanımlanan başlıca bu varyasyonlar dışında 24 saatlik EEG video monitorizasyon çalışmalarında hipsaritminin oldukça değişken olduğu, gün boyunca geçici değişiklikler gösterdiği saptanmıştır. Hipsaritmik aktivite en belirgin hale uykunun non-rapid-eye-movement (NREM) aşamasında gelir. NREM uyku sırasında multifokal diken ve keskin dalga deşarjları bir araya gelme eğilimindedir ve zemin aktivitesinde *quasi-periyodik* görünüme yol açar (24-26). NREM uyku sırasında ayrıca atenüasyon epizodları da sık olarak görülür. Hipsaritmi paterninin en az belirgin olduğu veya tamamen kaybolduğu, zemin aktivitesinin normal olabildiği aşama ise REM uykusudur (25). Uykudan uyanma sırasında genellikle hipsaritmik aktivitede geçici kaybolma veya azalma görülebilir, bu durum birkaç saniye ile dakikalar arasında sürebilir. Ayrıca küme şeklindeki spazmlar sırasında da hipsaritmik paternde sıklıkla azalma ve kaybolma saptanabilir, spazmlar kesildikten hemen sonra tekrar başlar (5,21).

İnfantil spazmlı hastalarda zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama, fokal yavaşlama, fokal veya multifokal diken ve keskin dalgalar, jeneralize yavaş-diken-ve-yavaş-dalga aktivitesi, fokal depresyon, paroksizmal yavaş veya hızlı burstler veya sürekli içcik görünümü gibi başka interiktal özellikler de görülebilir. Bu EEG paternleri izole veya çeşitli kombinasyonlar şeklinde görülebilir. Az sayıdaki İS'lı hastada zemin aktivitesi normal olabilmektedir (5).

### **İktal Özellikler**

Geçici jeneralize yavaş-dalgalar, geçici keskin-ve-yavaş-dalgalar ve atenüasyon (baskılanma) periyodları tek başına veya sık aralıklarla süperimpoze olabilir. Bu EEG paternleri tek başına veya çeşitli kombinasyonlarla birlikte olabilir. İnfantil spazm'da en sık görülen iktal EEG değişikliği geçici jeneralize yavaş-dalgaları takiben zemin aktivitesinde ortaya çıkan tüm alanlardaki ani baskılanmadır. İktal EEG değişikliklerinin süresi 1 saniyeden az olabileceği gibi 1 dakikadan fazla da olabilir, uzun süreli epizodlar "arrest fenomeni" ile ilişkilidir. Jeneralize voltaj supresyon epizodları

linik spazmlar olmadan da ortaya çıkabilir. İktal EEG özellikleri ile spazm tipleri arasında genellikle tam bir ilişki yoktur, ancak asimetrik EEG paterni genellikle fokal veya lateralize beyin lezyonları ile ilişkilidir (27,28).

### **2.1.5.Patofizyoloji**

İnfantil spazm'ın patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. İnfantil spazm patofizyolojisinin araştırılması, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve test edilmesinde kullanılacak uygun hayvan modelinin geliştirilmesi konusunda son yıllarda ümit verici gelişmeler yaşanmaktadır. İnfantil spazm etiolojisinde genetik (Down sendromu ve Aristaless-related homebox (ARX) mutasyonu gibi) ve edinsel (konvülziyon oluşturucu veya nöronal aktiviteyi engelleyici gibi) nedenleri kapsayan yeni hayvan modelleri üzerinde çalışılmaktadır. İnfantil spazm ile ilgili hayvan modelleri üzerindeki çalışmalar multifaktöriyel ve katastrofik özellik gösteren İS'in patofizyolojisinin anlaşılması ve tedavisi konusunda katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (29). Scantlebury ve ark.(30)'nın geliştirdiği spazm, iktal ve interiktal EEG özellikleri, nörolojik gelişim geriliği, öğrenme ve hafıza sorunları, otistik davranış bozukluğu gösteren, ACTH tedavisine dirençli yeni bir "semptomatik İS sendrom modeli" nin semptomatik İS'in nörobiyolojisi ve tedavisiyle ilgili çalışmalarda yararlı olabileceği bildirilmiştir.

Beyin sapının epileptik spazmların ve EEG'deki hipsaritmi paterninin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (25,31). Uzun süreli poligrafik video monitorizasyonu ile yapılan İS'in patofizyolojik model çalışmalarında beyin sapının uyku siklusunu düzenleyen monoaminerjik ve kolinerjik alanlarındaki fonksiyon bozukluğunun İS'deki spazm ve EEG'deki hipsaritmi bulgularından sorumlu olabileceği düşünülmüştür (5,25). Bu modele göre, klinik spazmların spinal refleksi kontrol eden desendan beyin sapı yollarının fazik olarak karşılıklı etkileşimi ile; hipsaritmik EEG paterninin ve olasılıkla bilişsel fonksiyon bozukluğunun ise bu beyin sapı alanlarından serebral kortekse uzanan asendan yollarda oluşan aktivite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Monoaminerjik nörotransmitter sistemdeki bozukluğun epileptik spazmların oluşmasından sorumlu olabileceği görüşünü

destekleyen başka araştırmacılar da bulunmaktadır (32,33). İnfantil spazm tedavisinde kullanılan kortikosteroid ve ACTH gibi ilaçların santral serotonerjik aktiviteyi baskılamasının da beyin sapı hipotezi ile uyumlu olduğu bildirilmektedir (33,34). Beyin sapındaki uykuyu düzenleyen sistemler bir çok farklı alandan uyarı aldığından beyin sapı hipotezinin bazı kısıtlılıkları olduğu kabul edilmektedir (5). Chugani ve ark.(35) sonraki yıllarda öncelikli olarak PET tarama çalışmalarını baz alarak yaptıkları çalışmalarda İS'lı hastalarda görülen beyin sapı fonksiyon bozukluklarının beyin sapı (raphe nuclei) ile anormal fokal veya diffüz kortikal yapılar arasındaki anormal fonksiyonel etkileşim sonucu ortaya çıktığını ne sürmüşlerdir. Bu hipoteze göre kortikal anormallik beyin sapı fonksiyonlarını bozmakta ve oluşan anormal deşarjlar kaudal ve rostral yönde yayılarak spazm ve hipsaritmik EEG paternine neden olmaktadır. İnfantil spazmlı hastalarda parsiyel nöbetlerin varlığı da bu hipotezi desteklemektedir. Bu model lokalize kortikal lezyonu olan İS'lı hastalarda fokal kortikal lezyonların rezeksiyonu ile nöbetlerin ve EEG bulgularının düzelebileceği fikrini ortaya çıkarmıştır (36-39). Dulac ve ark.(40) epileptik spazmların bazal gangliyonlar gibi subkortikal yapılardaki uyarıların fonksiyonel olarak kesintiye uğraması sonucu oluşan anormal kortikal aktiviteden kaynaklandığını, ancak hipsaritmik EEG paterninin doğrudan kortikal fonksiyon bozukluğunu gösterdiğini ne sürmüşlerdir.

İnfantil spazm ile ilgili bir başka hipotez ise immun sistemdeki defekt ile ilişkilidir. İnfantil spazmlı hastaların serumlarında normal beyin dokusu karşı oluşan antikörlerin varlığı, yine İS'lı hastaların periferik kanında artmış sayıda B ve T hücrelerinin bulunması, kontrol vakalarına göre İS'lı hastalarda anormal lökosit antijen varlığını gösteren çalışmalar bu hipotezin temelini oluşurmaktadır (5,41-45). İnfantil spazmlı hastalarda anormal immun fonksiyonu gösteren bütün bu bulgulara rağmen immunolojik defektin doğrudan patofizyolojide rol oynadığına ait bir kanıt gösterilememiştir (5).

Bir başka hipotez ise corticotropin-releasing hormone (CRH)'nun İS'lı hastalardaki mekanistik rolü hakkındadır (46-48). Bu modele göre, erken bebeklik döneminde stres veya hasarlanma aşırı miktarda CRH salınımına

yol açmakta, CRH reseptörlerinin fazla olması halinde beyin sapı yollarında epileptojenik değişikliklere bağlı spazmlar ortaya çıkmaktadır. İnfantil spazmlı hastalarda kortikosteroid ve ACTH tedavilerinin CRH sentezini inhibe ederek etkili olduğu sanılmaktadır. Deneysel olarak, infant rodentlerde beyin içine CRH enjeksiyonu nöbetlere neden olmakla birlikte iktal ve EEG özellikleri insanlardaki kadar tipik değildir (49). Ayrıca İS'lı hastaların beyin omurilik sıvılarında CRH düzeylerinde artış olmadığı bildirilmiştir (47). İnfantil spazmlı hastaların CRH'nın kompetitif antagonisti ile tedavisi spazm sıklığında veya EEG paterninde önemli değişikliklere yol açmadığı bildirilmiştir (50).

İnfantil spazm ile ilgili başka patofizyolojik mekanizmalar da ileri sürülmektedir. Normal gelişim sürecinde gecikme veya yetersizliği ile ilgili görüşler de vardır. Bu teori büyük oranda ACTH ve kortikosteroidlerin immatür hayvanlarda normal gelişimsel sürecini hızlandırması varsayımına dayanmaktadır (5).

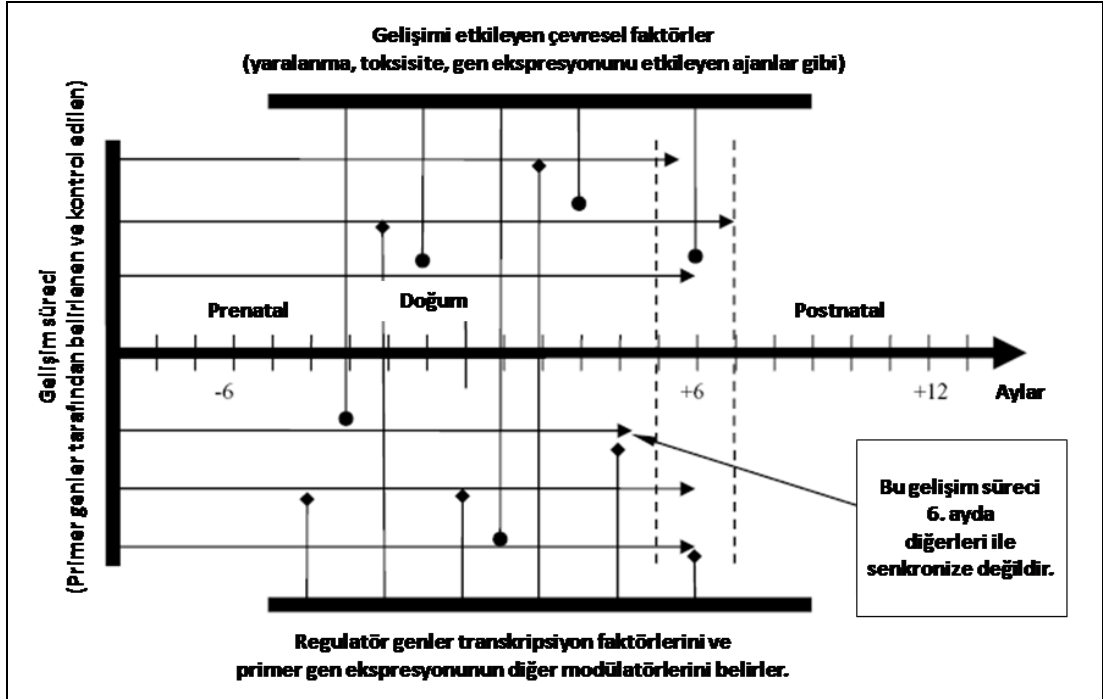
İnfantil spazmlı hastalarda ayrıca nöropeptid, piridoksin ile glutamat ve gama aminobutirik asit gibi aminoasitlerin metabolik yollarında fonksiyon bozuklukları bildirilmiştir (5).

İnfantil spazm ile ilişkili genetik bozukluklar bildirilmiştir. Bunların bir kısmı X kromozomunun aynı bölgesini etkilemektedir. Örneğin, Aicardi sendromu Xp22'nin yakınındaki X kromozomu anomalisi ile ilişkilidir. İnkontinentia pigmenti tip 1'li hastalarda aynı bölgede anomaliler vardır, Xp11 bölgesinde X/otozomal translokasyona ait kanıtlar vardır. X'e bağlı İS hastalarında X kromozomunun Xp22 bölgesine lokalize ARX genini etkileyen mutasyonlar bildirilmiştir (51). İnfantil spazm'la ilişkili bir metabolik bozukluk olan prüvat dehidrogenaz kompleks eksikliği, X'e bağlı İS ile ilişkili bölgeye benzer özellik gösteren Xp22.1-Xp22.2 bölgesine lokalize olmuştur. Bu bulgular X kromozomunun etkilenen bölgesindeki defektlerin ve etkilenen gen (veya genler) ürünlerinin İS patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (5).

Hrachovy ve ark.(52)'nin son zamanlarda önerdikleri yeni bir İS modeline göre İS iki veya daha fazla gelişim sürecinde ortaya çıkan senkronizasyon bozukluğu sonucu gelişmektedir. Ontogenez veya

transkripsiyon faktörleri (veya diğer genetik modülatörler) ile ilgili genleri etkileyen mutasyon veya kalıtsal anomaliler ve zararlı dış çevresel etkenlerin beyin dokusu, nörokimyasal sistemler veya her ikisinin maturasyon sürecini etkilemesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 2.2). Her bir mekanizma (veya mekanizmalar birlikte) gelişimin farklı aşamalarında etkili olarak, en az bir gelişim sürecinin diğerlerinin gerisinde kalmasına, bu da beyin fonksiyonlarının entegrasyonunun bozulmasına yol açmaktadır. Bu model gelişim sürecinin farklı aşamalarında (prenatal, perinatal, veya postnatal) etkili birbirleriyle ilişkisiz görünen bir çok durumun aynı fonksiyonel bozukluğa yol açabileceği gözlemine dayanmaktadır. Bu model ayrıca İS'lı hastalarda farklı etki mekanizmalarına sahip ilaç tedavilerine yanıt alınabilmesini de açıklamaktadır. İnfantil spazm'a neden olan başlıca fonksiyon bozukluklardan farklı temel sorunlar sorumlu olduğundan tüm ilaçlar hastaların tamamında etkili olmayabilir. İnfantil spazm'da spontan remisyon, spazmlara yol açan gelişimsel senkronizasyon bozukluğununun iç kontrol mekanizmalarınca saptanması ve diğer gen düzenleyici sistemlerin aktive veya module edilmesi sonucu oluşabileceği ileri sürülmüştür (5).





Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE, editors. Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy. 3<sup>rd</sup> ed. 2008.p.249-68.

**Şekil 2.2. İnfantil spazm patogenezinde gelişimsel desenkronizasyon modeli.** Primer genler (nörogenezis, myelinizasyon, sinaptogenezi apoptozis, nörotransmitter sistemleri gibi) tarafından kontrol edilen gelişimsel süreçler, düzenleyici gen etkileri (alttan başlayan vertikal çizgiler) ve çevresel faktörler (üstten başlayan vertikal çizgiler) arasındaki etkileşim şematik olarak gösterilmiştir. Vertikal kesik çizgiler 6. ayda normal fonksiyon ile uyumlu varsayımsal maksimum desenkronizasyon aralığını belirtmektedir (5).

### 2.1.6.Tanı

İnfantil spazm tanısında iyi alınmış klinik öykü önemli yer tutar. İnfantil spazm şüphesi olan hastalara ayrıntılı fizik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Dikkatli bir göz ve cilt muayenesi yapılmalı, cilt muayenesinde Wood lambası kullanılarak tuberoskleroz gibi hastalıklar gözden kaçırılmamalıdır. Uyku ve uyanıklık EEG'si tanının doğrulanmasında yardımcı olur. Rutin EEG'de hipsaritmi görülmez, tipik EEG özelliği ve spazmlar saptanamazsa, uzun süreli video EEG monitorizasyon çalışması yapılmalıdır. Yapısal beyin anomalilerini göstermek için nörogörüntüleme çalışmaları (öncelikle beyin

MRG) yapılmalıdır. ACTH veya kortikosteroid tedavileri önceden varolan serebral atrofiden kolay ayırt edilemeyecek şekilde BOS alanlarında genişlemeye yol açabileceğinden, nörogörüntüleme çalışmalarının önceden yapılması önerilmektedir. Tedaviye öncesi tüm hastaların rutin laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, kan biyokimyasından böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, kalsiyum, magnezyum, fosfor ve idrar analiz tetkikleri) yapılmalıdır. Önceki bilgilere göre etiyolojik neden saptanamamışsa hastalarda serum laktat ve prüvat, plazma amonyak, idrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asit analizi ve serum biotinidaz tetkikleri de çalışılmalıdır. Kromozom analizi yapılmalıdır. BOS'ta hücre sayısı, glukoz, protein, viral ve bakteriyel kültür, laktat, prüvat ve aminoasitler çalışılmalıdır (5).

#### **2.1.7.Etiyolojide Rol Oynayan Klinik Faktörler**

Hastaların yaklaşık %40'ında belli bir etiyolojik faktör belirlenmemektedir. Geri kalan %60 hastada çeşitli prenatal, perinatal ve postnatal faktörler sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda özellikle serebral görüntüleme yöntemlerinde olan gelişmeler ile tanı konulan hasta sayıları artmış, bu oranlarda değişme olmuştur. Serebral disgenezi (lizensefali gibi), intrauterin enfeksiyonlar, hipoksi-iskemi, prematürite, genetik bozukluklar (tuberoskleroz gibi) gibi prenatal nedenler, travmatik doğum ve hipoksi-iskemi gibi perinatal nedenler, doğumsal metabolik bozukluklar (nonketotik hiperglisinemi gibi), kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları, hipoksi-iskemi ve intrakraniyal kanama gibi postnatal nedenler İS etiyolojisinde rol oynayabilir. Riikonen (53)'in 102 hastayı kapsayan çalışmasında saptanan etiyolojik nedenler Tablo 2.1'de görülmektedir.

**Tablo 2.1. İS'lı hastalarda etiyolojik nedenler**

<b>Semptomatik nedenler</b>	<b>%</b>
Beyin malformasyonları ve tuberoskleroz	35
Perinatal hasarlanma	9
Belirlenmemiş pre/perinatal faktörler	19
İntrauterin enfeksiyonlar	2
Semptomatik neonatal hipoglisemi	8
Ailesel veya metabolik nedenler	9
Kriptojenik	18

Aşılarla, özellikle difteri boğmaca tetanoz (DBT) aşısı ile İS arasındaki ilişki üzerinde uzun süredir durulmaktadır. İnfantil spazm'ın ortalama başlangıç yaşı rutin aşılama dönemine rastlamaktadır. DBT aşısı ile İS arasındaki ilişkinin direkt bir ilişkiden çok rastlantısal olduğu sanılmaktadır (54).

İnfantil spazmlı hastaların yaklaşık %80'inde değişik derecelerde mental ve gelişimsel gerilik, yine %80'inde nörolojik defisit bulunmaktadır (5).

Serebral MRG ve BBT'de diffüz ve fokal anomaliler hastaların %70-80'inde görülebilir. Serebral MRG da ayrıca myelinizasyonda gecikme de saptanabilir (55). PET yöntemi ile İS'lı hastaların %97'sinden fazlasında fokal veya diffüz hipometabolik değişiklikler bildirilmiştir (56). Bu değişikliklerin İS seyri boyunca devamlılık göstermemesi, kortikal hipometabolizmanın İS'lı hastaların bir kısmında sadece yapısal lezyonlardan değil, aynı zamanda fonksiyonel değişikliklerden de kaynaklandığını düşündürmektedir (57).

### **2.1.8.Sınıflama**

İnfantil spazmlı hastalara geçmişte değişken ve tutarlı olmayan sınıflamalar yapılmıştır. Günümüzde, en iyi sınıflama hastaların tıbbi ve gelişim öyküsü, nörolojik muayene ve nörogörüntüleme (BBT, serebral MRG, PET) bulgularına göre yapılmaktadır. Bu kriterlere göre hastalar başlıca iki gruba ayrılabilir: idiyopatik/kriptojenik ve semptomatik. Bunlardan nörolojik

muayenede bulgusu olmayan, bilinen herhangi bir etiyolojik neden tanımlanmayan, spazmlar başlamadan önce normal gelişim gösteren ve nörogörüntüleme çalışmaları normal olan hastalar idiyopatik/kriptojenik, geri kalan yaklaşık % 80'lik hasta grubu ise semptomatik olarak sınıflanmaktadır. Bu sınıflama hastaların takibinde yardımcı olabilir, zira idiyopatik/kriptojenik kategoride yer alan hastalar spazm kontrolü ve uzun süreli gelişimsel seyir açısından en iyi prognoza sahiptir (5).

### **2.1.9.Ayırıcı Tanı**

İnfanıl spazm tanısı, hareketlerin anne ve babalar, hatta hekimler tarafından sıklıkla nöbet olarak yorumlanmaması nedeniyle haftalar, hatta aylarca gecikebilir. İnfantil spazm hastalarına sıklıkla kolik, Moro refleksi, irkilme reaksiyonu gibi tanılar konmaktadır. Anne ve babalar da, uykuda olan hipnagogik jerkler, baş düşmesi, gövde ve ekstremitelerde nonpileptik kaynaklı geçici fleksor-ekstansor postür oluşması ve diğer miyoklonik aktivite tipleri ile İS'ı karıştırabilmektedir (5).

Süt çocukluğu döneminde görülen benign miyoklonik epilepsili bebeklerde tekrarlayıcı jerkler olabilir, ancak EEG zemin aktivitesi genellikle normaldir. Miyoklonik nöbetler için standart antikonvülzan ilaçlar kullanılır ve uzun süreli prognoz iyidir. İnfantil spazm ile karışabilen ve miyoklonik tip hareketlerin görüldüğü başka bir durum ise "erken bebeklik döneminin benign miyoklonusu"dur. Gövde veya ekstremitte kaslarında tonik ve miyoklonik hareketler ortaya çıkar, İS gibi küme şeklinde görülebilir. Ortaya çıkış yaşı (3 ile 8.5 ay) İS ile aynı zamana denk gelebilir. İki yaşına kadar kaybolur. İnfantil spazm'dan farklı olarak hastaların nöromotor gelişimleri, nörolojik muayeneleri ve EEG'leri normaldir. Motor hareketlere EEG bulgularının eşlik etmemesi nedeniyle nonpileptiform bir durum olduğu düşünülmektedir. İnfantil spazm ile karışabilen bir başka tablo ise "süt çocukluğu döneminin ciddi miyoklonik epilepsisi"dir. Genellikle ailede nöbet öyküsü vardır ve uzun süren febril konvulziyonları takiben başlar. Bu hastalarda tipik olarak tek taraflı klonik nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve miyoklonik nöbetler görülür, epileptik spazmların görülmesi beklenmez. EEG'de jeneralize diken-

ve-dalga veya multipl diken-ve-dalga aktivitesi görülür. Nöbetler genellikle antikonvülzan ilaçlara dirençlidir, mental retardasyon ve nörolojik defisit sıktır. İnfantil spazm ile karışabilen bir başka tablo ise “miyoklonik-astatik epilepsi”dir. Kısa süreli miyoklonik nöbetler vardır, epileptik spazmlar görülmez. EEG’de tipik olarak diken-ve-dalga veya multipl diken-ve-dalga aktivitesi görülür. Nöbetler ortaya çıkmadan önce hastaların çoğunda gelişim normaldir, İS’den daha geç yaşlarda ortaya çıkar (7 ay-10 yaş) (5).

### **Süt Çocukluğu Döneminde Görülen Epileptik Sendromların Ayırıcı Tanısı**

Üç farklı epileptik sendrom’un-erken miyoklonik ensefalopati, erken infantil miyoklonik epilepsi ve Lennox-Gastaut sendromu- İS’den ayrımı zordur. Benzer patofizyolojik özelliklere sahiptir, her bir bozukluk farklı yaşlarda ortaya çıkar (5).

Ohtahara (58)’nin tanımladığı “Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati” (EİEE) ilk aylarda ortaya çıkan, EEG’de supresyon-burst paterni ve gelişme geriliği ile birlikte olan, mortalitesi yüksek ve daha geç dönemde ortaya çıkan İS’den farklı seyir gösteren bir epileptik ensefalopatidir. EİEE ile İS arasındaki en önemli fark EİEE’de supresyon-burst paterni uyku ve uyanıklık EEG’sinde süreklilik gösterirken, İS’da hipsaritmi görülmesidir. Ancak İS’lı hastalarda hipsaritmini supresyon-burst varyantı görülebilir. Bu iki supresyon-burst paterninin birbirinden ayrımı ancak hastanın yaşı ve klinik öyküsünün bilinmesi ile mümkündür. Ayrıca İS’da spazmlar neredeyse tamamen uyanık halde ortaya çıkarken, EİEE’de hem uyanık halde hem de uykuda iken görülmektedir (5).

Erken Miyoklonik Ensefalopati (EME) yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkan benzer bir sendromdur. EME’de düzensiz ve segmental myokloniler görülürken, İS ve EİEE’de epileptik spazmlar görülmektedir. EME’de ilerleyen dönemlerde epileptik spazmlar da bildirilmiştir. EME’li hastalarda EEG’de supresyon-burst paterni görülürken, EİEE’li hastalara göre sürekliliği daha azdır. Bu 3 epileptik ensefalopati tablosuna yol açan etiyolojik nedenler benzerlik göstermekle birlikte, EME daha çok metabolik hastalıklarla, EİEE ise yapısal beyin anomalileri ile birliktelik göstermektedir (59).

Lennox-Gastaut sendromunu (LGS) bir yaşından küçük bebeklerde İS'dan ayırt etmek genellikle zorluk oluşturmaz. Bununla birlikte, daha büyük yaşlarda LGS'li hastalarda görülen miyoklonik, kısa süreli tonik ve atonik nöbetler İS ile karışabilir.

Bu sendromların birbirine dönüşebilme özellikleri de ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. Örneğin, EİEE'li hastaların ortalama %71'i İS'a, İS'a dönüşen hastaların bir kısmı ise LGS'ye dönüşür. EME'li bazı hastaların EİEE'ye, bazı EİEE'li hastaların ise doğrudan LGS'ye dönüştüğü bildirilmiştir (60). İnfantil spazmlı hastaların ortalama %17'si LGS'ye dönüşmektedir. Bu sendromların ortak patofizyolojik mekanizmalara bağlı geliştiği ve ortaya çıkmalarında tek etkili faktörün beyin maturasyon evresi olduğu kabul edildiğinde, niçin hastaların tümü veya çoğunda: EME→EİE →İS→LGS şeklinde bir gelişim seyrinin olmadığını açıklamak güçtür. Bu sendromlar arasındaki ilişkiyi açıklamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnfantil spazm'ın nonepileptik olaylardan, diğer tip myoklonilerden ve yukarıda bahsedilen 3 sendromdan ayırıcı tanısının yapılabilmesi için şüpheli atakların saptanmasına yönelik video-EEG monitorizasyon çalışmalarına sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır (5).

### **2.1.10.Tedavi**

Yaklaşık son 40 yıldır İS'ın tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak sonuçlar arasında belirgin farklılıklar nedeniyle standart bir tedavi yaklaşımı geliştirilememiştir.

### **İlaç Tedavisi**

İnfantil spazm tedavisinde ilk önerilen ilaç seçenekleri steroidler ve vigabatrin'dir.

### **Steroidler**

İnfantil spazmlı hastaların tedavisinde ACTH ve glukokortikoidler kırk yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Farklı steroid tipleri, dozları ve verilme sürelerini karşılaştıran çalışmaların sonuçları net değildir. Riikonen (61) pridoksin eksikliği veya bağımlılığı olasılığını ortadan kaldırmak için tedaviye ilk 3-4 gün 150 mg/kg oral pridoksin ile başlanmasını önermektedir. Yanıt

alınması halinde tercihan doğal ACTH'ın etiyoloji ve klinik yanıtı göre Tablo 2.2'de görüldüğü gibi uygulanmasını önermektedir. Stresin arttığı dönemlerde (enfeksiyonlar gibi) kortizol desteği ile ACTH tedavisine ait yan etkilerin azaltılması amaçlanmıştır. ACTH/steroidlerin beyin üzerindeki etkilerinin özeti Tablo 2.3'de verilmiştir. ACTH doğrudan melanotropik reseptörler üzerinden etki göstererek limbik sistemdeki eksitabiliteyi azaltır, bu etki kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) aracılığıyla olmaz. Steroidlerin tek başına CRF üzerinde *down regulasyon* etkisi yoktur. West sendromunda belirgin klinik etkilere sahip ACTH ve steroidlerin bu etkilerinin hangi yolla oluştuğunu daha iyi anlamak için yeni bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır.

**Tablo 2.2. İS'da intramüsküler ACTH\* kullanım planı**

**Tüm olgular**

Hafta 1 ve 2: ACTH 3 IU/kg/gün

Kriptojenik ve ACTH'ya yanıt verenler

Hafta 3: ACTH 1.5 IU/kg/gün

Hafta 4: ACTH 0.75 IU/kg/gün

**Semptomatik ve ACTH'ya yanıt verenler**

Hafta 3 ve 4: ACTH 3 IU/kg/gün

Hidrokortizon 1 mg/kg/gün

Hafta 5 ve üzeri Haftalık aralıklarla ACTH'ın yarı dozu, ACTH yanıtı normal olur olmaz hidrokortizon kesilir.

**Kriptojenik ve semptomatik ve yanıtız olgular**

Hafta 3 ve 4: ACTH 6 IU/kg/gün

Hidrokortizon 1 mg/kg/gün

Hafta 5 ve üzeri Haftalık aralıklarla ACTH'ın yarı dozu, ACTH yanıtı normal olur olmaz hidrokortizon kesilir.

\*Zn tetrakosaktid (ACTH'ın sentetik analogu); 0.03 mg/kg gün aşırı, doğal ACTH'ın 3 IU/kg/gün dozuna eşdeğer miktarı

ACTH'ın etkili olmadığı hastalarda AEİ (nitrazepam, valproik asit, vigabatrin'den biri) eklenir. Sık solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olan bebeklere profilaktik olarak trimetoprim-sulfazol tedavisi önerilmektedir. Kan basıncı izlenmeli, ciddi hipertansiyon tedavi edilmelidir (61).

**Tablo 2.3. ACTH ve kortikosteroidlerin beyin üzerine etkileri**

- Beyin gelişiminin kritik evrelerinde fizyolojik olayların hızlandırılması (trofik hormon benzeri etki)
- CRH'nın (kortikotropin salgılatıcı hormon) aşırı aktivitesini düzenleme
- İnhibitör (sinir büyüme faktörü) ve eksitatör (glutamat ve/veya nitrit/nitrat) faktörler arasındaki dengeyi sağlayarak sinir büyüme faktörünün etkisini artırma
- Melanotropik reseptörler aracılığıyla kortizol salgılatıcı faktör etkisini azaltma

### **Vigabatrin (VGB)**

Dozu 50 ile 120 mg/kg/gün arasında değişir. Genellikle 40-60 mg/kg/doz şeklinde günde iki kez verilir. ACTH ve VGB'i karşılaştıran açık, randomize, prospektif bir çalışmada her iki ilacın etkinliğinin ve relaps oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir (62). Prospektif bir çalışmada tüm hastalara ilk ilaç olarak VGB başlanmış ve 7 ile 20 gün boyunca verilmiş, video EEG ile tüm hastaların yanıt oranı %26 olarak saptanmıştır (63). Avrupa'da çok merkezli yapılan çalışmada VGB'in başlangıç yanıt oranı %68 olarak bulunmuştur, ancak çalışmanın hastaların EEG'lerinin çekilmemesi ve ilaç bırakma oranlarının yüksek olması gibi eksikliklerinin olduğu bildirilmiştir (64). Meta-analiz çalışmalarında VGB 426 hastanın %49'unda, ACTH ise 451 hastanın %58'inde etkili olarak bildirilmiş, ancak çalışma gruplarının homojen olmaması nedeniyle değerlendirme güvenilir bulunmamıştır (65,66). Tuberoskleroza hastalarda VGB tedavisinin etkili olduğu bildirilmektedir. Tuberoskleroza hastalarda başlangıçta tedavi yanıt oranlarını ACTH için %74, VGB için %100 olarak bildiren çalışmalar vardır (67,68), 8 çalışmada VGB'ye yanıt oranı ortalama %74 olarak bildirilmiştir (65). VGB tedavisinden



sonra relaps oranları tam olarak bilinmemektedir. VGB'e en yüksek yanıt oranını bildiren bir çalışmada relaps oranı da en yüksek olarak bildirilmiştir (69). Tuberosklerozlu küçük çocuklarda yeni nöbet sıklığı daha fazla bildirilmiş (69), VGB'nin monoterapi olarak kullanılmaması önerilmiştir. VGB'e bağlı ciddi yan etkiler bildirilmiştir. VGB kullanan çocuklarda %49 oranında konstriktif görme alanı defekti bildirilmiştir (70). Steroidlerin yan etkilerinin iyi bilinmesi, yan etkilerin ilacın kesilmesi ile ortadan kalması, uzun süreli kullanımıyla ilgili yeterli bilgilerin olması steroidleri İS tedavisinde VGB'e göre daha ön plana çıkarmaktadır (61).

İnfanıl spazm tedavisinde yüksek doz valproik asit (71), nitrazepam (72), pridoksin, zonisamid (73), lamotrijin (74) ve topiramet (75) da kullanılmış, ancak etkinliklerinin ACTH ve VGB'den daha az olduğu bildirilmiştir.

### **Cerrahi Tedavi**

İlaç tedavisine dirençli İS'lı bazı hastalarda lokalize beyin lezyonları vardır. İnfantil spazmlı hastaların %30'undan fazlasının ilk EEG'sinde, %57'sinin izlem EEG'sinde (76), %65'inin ise EEG ve nörogörüntüleme çalışmalarında fokal anomaliler bildirilmiştir (77). Tümör, porencefali veya hemimegalensefali gibi yapısal anomalilerin cerrahi olarak tedavisi ile spazmların kontrol altına alınması konusu uzun yıllardır bilinmektedir. Serebral MRG'de tek lezyon olması ve bu lezyonun EEG lokalizasyonu ile uyumlu olması halinde cerrahi tedavinin hem nöbet kontrolü hem de bilişsel gelişim açısından iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir (78). Epileptik odağın gösterilmesinde ve cerrahiye hazırlıkta PET yöntemi oldukça yararlıdır. İlaça dirençli olgularda erken dönemde cerrahi tedavi üzerinde durulmaktadır. Ancak küçük çocuklarda dirençli epilepsinin tanımlanmasındaki güçlükler, epileptik fokal anomalilerin kendiliğinden kaybolma veya yer değiştirme eğiliminde olması ve cerrahi tedavinin bilişsel fonksiyonlar üzerine uzun süreli etkilerinin bilinmemesi nedeniyle İS'lı hastalarda cerrahi tedavi konusunda daha fazla kanıt ihtiyacı vardır (61). BBT veya serebral MRG'de normal iken PET yöntemiyle saptanan hipometabolik alanların cerrahi yolla rezeksiyonu tartışmalıdır (79).

### 2.1.11.İS'da Klinik Seyir ve Prognoz

Serebral anomalilerin varlığı ve özelliği prognozun belirlenmesinde oldukça önemlidir. Tüm İS'lı olguların %15-25'inde, kriptojenik İS'lı olguların ise %40-44'ünde normal gelişim bildirilmiştir (61). Hem ACTH hem de VGB tedavisini takiben spazmlar kesildikten 3-4 ay kadar kısa bir süre sonra farklı nöbetler ortaya çıkabilir. Bir çalışmada 214 Finli hasta 20-35 yıl kadar veya ölene kadar izlenmiş, hastaların üçte biri ölmüş, ölümlerin üçte birinin üç yaşından önce olduğu bildirilmiştir (80). Aynı çalışmada hastaların dörtte biri eğitimlerini normal veya engelliler okulunda, dörtte biri özel uğraşı okullarında tamamlamış, yarısı ise eğitimsiz olarak kaldığı bildirilmiştir. Hastaların üçte birinde nöbetler tamamen ortadan kalkmış, hastaların dörtte birinde infantil otizm ve hiperkinetik davranış bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklar saptanmıştır. İS sonrası otizm gelişen hastaların %71'inde EEG'de temporal bölgede fokal anomaliler (81) ve PET incelemesinde her iki temporal bölgede patolojik bulgu gösterilmiştir (82). Tuberosklerozlu hastaların %26-58'inde İS'ı takiben otizm geliştiği bildirilmiştir (83).

Hrachovy ve ark.(5)'nin 67 çalışma üzerinde yaptıkları değerlendirmede 31 aylık ortalama izlem süresinden sonra hastaların %16'sının normal gelişim seyri gösterdiği, yaklaşık %47'sinin nöbetlerinin devam ettiği bildirilmiştir. Semptomatik hastalarda kriptojenik hastalara göre nöbet sıklığı daha fazla, (sırasıyla; %54, %23), en sık gözlenen nöbetlerin tonik, jeneralize tonik-klonik ve basit parsiyel nöbetler olduğu, hastaların ortalama %17'sinde Lennox-Gastaut sendromu geliştiği, %61'inde anormal EEG bulguları, %44'ünde ise devam eden nörolojik defisit saptandığı, ortalama mortalite oranı % 12 olduğu, mortalite oranlarında on yıllık dönemler içinde hafif azalma gözleendiği, bu durumun daha iyi tıbbi bakımla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

İnfantil spazmlı hastalarda tıbbi tedavinin farklı bir özelliği de çeşitli tedavi yöntemlerinin yalnız EEG'yi düzeltip, spazmları sonlandırmadığı, aynı zamanda mental ve motor gelişimi de düzelttiğine dair inançtır. Ancak bu konuda kesin kanıtlar bulunmamaktadır. İnfantil spazmlı hastalarla ilgili çalışmaların çoğunun tasarımı uzun süreli seyir ile ilgili tanımlayıcı sonuçlara

ulaşılmasına olanak vermemektedir. Eski çalışmaların çoğunda hastaların semptomatik veya idiyopatik şeklinde ayrımını sağlayabilecek BBT ve serebral MRG gibi tanı yöntemlerinin kullanılmaması, hastalarda farklı tedavi protokollerinin kullanılması, bir çok hastanın birden fazla ilaçla tedavi edilmesi, plasebo kontrollü çalışmaların olmaması, izleme ilgili sürenin standardize edilememesi, bir çok çalışmada standardize gelişimsel ve mental testlerin kullanılmamış olması İS'lı hastaların uzun süreli prognozu hakkında bilgilerimizin yetersiz kalmasına neden olmuştur (5).

İnfantil spazmlı hastalarda iyi prognoz belirteci olabilecek birçok faktör bildirilmiştir. Hrachovy ve ark (5). en iyi prognostik faktörün sınıflamada kriptojenik grupta yer alma olarak bildirmişlerdir. Normal gelişim gösteren kriptojenik hasta yüzdesi semptomatik hastalardan belirgin yüksek olarak bildirmişlerdir (sırasıyla; %51, %6). Kriptojenik İS'ı oluşturan kriterlerden her birinin de (normal nörogörüntüleme bulguları, spazmlar başlamadan önce gelişimin normal olması ve etyolojik bir nedenin olmaması) iyi prognoz göstergesi olabileceği, ancak bu gözlemleri doğrulayacak yeni bilgilere ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir. Tedaviye kalıcı yanıt (relaps olmaması) ve başka nöbetlerin eşlik etmemesi de iyi seyir göstergeleri arasındadır. Klasik hipsaritmi paterni, İS'ın geç başlaması ve tedavi başlama süresinde gecikmenin olmaması da bazı çalışmalarda iyi seyir göstergeleri olarak bildirilmiştir (5).

## **2.2. Lennox Gastaut Sendromu**

Lennox Gastaut Sendromu (LGS) (çocukluk döneminin epileptik ensefalopatisi) dirençli nöbetler, mental retardasyon ve karakteristik EEG özelliği olan bir epileptik ensefalopatiji tanımlar. İlerleyici dejeneratif veya metabolik hastalıklar, serebral malformasyonlar, perinatal asfiksi, ağır kafa travması, anoksik ensefalopati ve santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi farklı nedenlere bağlı ortaya çıkabilir (5,84), ancak EEG bulguları oldukça tutarlılık gösterir. En tipik EEG bulguları 2 ile 7 yaşlar arasında görülür.

EEG'de jeneralize. tekrarlayan, bisenkron 1.5 ile 2.5 Hz hızında keskin-ve-yavaş-dalga kompleksleri görülür. Aynı EEG'de ve aynı hastada

keskin-yavaş dalga dağılımı, voltajı ve tekrar sıklığı değişkenlik gösterebilir. Epileptiform aktiviteyi uyku sıklıkla belirgin, hiperventilasyon ise değişken olarak aktive eder. Özellikle büyük çocuklarda multifokal diken ve keskin dalgalar eşlik edebilir. Elektrodekriminal veya tonik nöbet paterni sıklıkla uykuda ortaya çıkar ve 2 ile 4 saniye kadar sürer, bazen gecede 100'lere varan sayıda olabilir. EEG'de geceleri ortaya çıkan deşarjların klinik ile ilişkisi azdır, en sık olarak aksiyal kaslarda hafif kasılma olmaktadır. Zemin aktivitesinde hemen her zaman orta veya ağır derecede bozukluk görülür. EEG'de yavaşlama, yaşa göre normal gelişim paterninde gerilik vardır. LGS'li hastaların yaklaşık üçte birinde öyküde İS bulunmaktadır (85).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda "İnfanfil Spazm/West sendromu" tanısı ile izlenen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma protokolü, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 19.03.2010 tarih ve 2010/9 sayılı kararı ile onaylandı. Çalışmaya temmuz 1984-Aralık 2009 tarihleri arasında İnfantil spazm tanısı alan 59'u erkek, 50'si kız 109 hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastaların gestasyonel ve postnatal yaşları, cinsiyet, infanfil spazm özellikleri, spazmlara eşlik eden bulgular, nöbet sıklığı, izlem süresi, prenatal, natal ve postnatal öyküleri, aile öyküsü, psikomotor gelişim basamakları, sistemik ve nörolojik muayeneleri, serebral görüntüleme (beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)), laboratuvar bulguları ve elektroensefalografileri (EEG) incelendi. Laboratuvar incelemelerinden metabolik hastalık tarama testleri (idrar ve kan aminoasitleri, tandem ms profili, ince tabaka kromatografi ile idrar organik asit analizi, biotinidaz tarama testi, lizozomal tarama), TORCH serolojisi, biyokimyasal incelemeler (tiroid hormonları, serum amonyak, laktat, pruvat düzeyleri) yapıldı.

Elektroensefalografi tetkiki Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda bulunan Nihon Kohden Neurofax 18 kanallı analog EEG aleti, uluslararası 18-20 elektrot sistemi ile çekildi. EEG'ler Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında değerlendirildi.

Psikomotor gelişim 6 yaşın altındaki hastalar için Denver II Gelişim Testi, 6 yaşın üzerindeki hastalar için IQ testi, alamayan hastalar için ise klinik gözlem ve aileden alınan bilgiler ile değerlendirildi.

İzlemde spazmların başlamasından sonraki nöbet tipleri, nörolojik muayene, gelişim testleri, uygulanan tedaviler ve yan etkileri ile gelişen nörolojik sekeller kaydedildi.

Prematüre bebeklerde 2 yaşına kadar düzeltilmiş yaş kullanıldı. Düzeltilmiş yaşın hesaplanmasında: "düzeltilmiş yaş=postnatal yaş-(40-gestasyon yaşı)" formülü kullanıldı.

İnfanıl spazm tanısı günde çok sayıda tekrarlayan, birkaç saniye süren, fleksor, ekstansor spazmlar, EEG’de hipsaritmi ve psikomotor gelişimde duraklama ve/veya gerileme şeklinde tanımlanan triad ile kondu. Ancak her zaman tam triad bulguları olmayabileceğinden en az iki klinik bulgu varlığı İS tanısı için yeterli kabul edildi (86,87).

İnfanıl spazm ile genellikle eş anlamlı kullanılan West sendromu ise küme şeklindeki spazm nöbetleri ve EEG’de hipsaritmi bulgularının varlığı ile tanımlanmaktadır.

EEG’de hipsaritmi a) yaygın yavaş dalgalar ve buna superimpoze olan, diken-multipl diken aktivitesi ya da b) “diken,mutipl diken yavaş dalga ve izleyen supresyon periyodları” şeklinde supresyon burst bulgusu olarak tanımlandı.

İnfanıl spazmın etiyolojik sınıflaması; hastalar tanımlanabilen bir neden gösterilmesine göre iki ana gruba ayrıldı:

1. Semptomatik: Pre/peri ve postnatal dönemde oluşan bir santral sinir sistemi etkilenimi vardır. Spazmlar başlamadan önce, psikomotor gelişim geriliği görülür.
2. İdiopatik: Spazmlar başlamadan önce hastaların gelişim özellikleri normaldir. Tanımlanabilen bir neden yoktur, başka nörolojik bulgu ve belirtiler eşlik etmez. Bazı hastalarda aile öyküsü bulunabilir. Bazı çalışmalarda “kriptojenik” ile aynı anlamda kullanılmaktadır.

Spazmların başlama yaşı: (a) erken başlangıç: 3 aydan küçük olanlar (prematürel için düzeltilmiş yaşa göre); (b) klasik başlangıç: 3 ay (düzeltilmiş yaş) ile 12 ay arası; (c) geç başlangıç: 12 ay ve sonrası olarak sınıflandırıldı (87).

Hastaların doğum, İS tanısı aldığında ve son kontrolde baş çevresi ölçümleri baş çevresi izlem çizelgelerinde yaşa ve cinse göre değerlendirildi. Mikrosefali; yaş ve cinse göre baş çevresi değerinin -2SD’nin altında olması olarak tanımlandı.

Tedaviye başlama süresi veya tedavi gecikme süresi: spazmların ilk olarak gözleendiği zaman ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre olarak

tanımlandı. İki aydan kısa ise erken, 2 ay ve üzerinde ise geç başlangıç olarak kabul edildi.

İnfantil spazm tanısı alan hastalara sodyum valproat 20-60 mg/kg başlandı. Yanıt alınamayan ve etiyolojide tuberoskleroz, fenilketonüri, kortikal displazi olanlara vigabatrin 60-120 mg/kg/gün başlandı. Diğer etiyolojik nedenleri olan hastalara ise ACTH tedavisi uygulandı. ACTH protokolü: sentetik ACTH preparatı (tetrakosaktid=synacthen depot® ampul) 12 aydan küçük olan hastalara 0.5 mg haftada 1 veya 2; 12 aydan büyük olan hastalara ise 1 mg haftada 1 veya 2 intramusküler olarak, 12 hafta boyunca toplam 24 doz uygulandı. ACTH tedavisinin yan etkilerinden aşırı huzursuzluk, hipertansiyon, alerjik reaksiyonlar, enfeksiyon, hiperglisemi geliştiğinde ACTH dozuna ara verildi.

Tedaviye yanıt klinik ve EEG bulguları ile değerlendirildi. Klinik yanıt: spazmların tedavi başlangıcından 14 gün içerisinde kaybolması ve son spazmdan sonra en az 28 gün spazmların tekrarlamaması olarak tanımlandı. EEG yanıtı: tedaviden yaklaşık 4 hafta sonra çekilen EEG'de; hipsaritminin tamamen kaybolması ve epileptik deşarjların saptanmaması olarak tanımlandı.

Relaps: spazmların kesilmesinden sonra: (a) küme şeklinde görülen herhangi bir spazm periyodu; (b) iki veya daha fazla tek olarak görülen spazm periyodu; ve (c) EEG değişikliklerinin eşlik ettiği belirsiz spazmların gözlenmesi ile tanımlandı.

Hastaların prognozu en az 12 aylık izlem sonrası nöbet, motor ve mental/ nöromotor gelişim durumlarına göre değerlendirildi.

Nöbet durumu; antiepileptik ilaçlarla veya ilaçsız nöbetlerin son 6 ay boyunca hiç olmaması iyi, devam etmesi ise kötü prognoz olarak değerlendirildi.

Motor sistem değerlendirmesi; hastanın yaşı ile uyumlu motor becerilere sahip olması iyi, olmaması ise kötü prognoz olarak değerlendirildi.

Serebral palsi gelişmekte olan beyinde doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası zedelenme sonucu gelişen ilerleyici olmayan, ancak yaşla birlikte değişebilen, hareketi kısıtlayan kalıcı motor işlev kaybı, duruş ve

hareket bozukluğu olarak tanımlandı (88). Serebral palsi tanı yaşı Avrupa SP İzleme Grubuna göre en az üç yaş olarak alındı (89).

Lennox-Gastaut Sendromu (LGS) tanısı, çok sayıda kısa tonik, atonik, myoklonik ve atipik absans gibi farklı nöbet tiplerine yaygın, yavaş (<2.5 Hz) diken-dalga kompleksleri şeklinde interiktal EEG özelliklerinin eşlik etmesi ile kondu. Mental/gelişim geriliği hastaların tamamında olmakla birlikte, tanı kriteri olarak alınmadı (90).

Mental/ nöromotor gelişim durumu; mental/gelişim özelliklerinin yaşı ile uyumlu olması iyi, olmaması ise kötü prognoz olarak değerlendirildi.

### **3.1 İstatiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 16.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada dağılımı uygun olan veriler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı uygun olmayan veriler için median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Karşılaştırmalar için ki-kare testi ve bağımsız örneklerde t testi, korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bilgiler

İnfanıl spazm tanısı alan 109 hastanın 59'u (%54.1) erkek, 50'si (%45.9) kızdı. Erkek/kız oranı: 1.2/1 bulundu. Ortalama başvuru yaşı 10.1±15.4 ay (median: 5.6 ay) idi. En küçük tanı alan hasta 6 günlük, en büyük tanı alan hasta ise 52 aylık idi.

### 4.2. Özgeçmiş ve Soygeçmiş

Prenatal, natal, postnatal özellikleri değerlendirilen 100 hastanın 30'unda (%30.0) prenatal; 62'sinde (%62.0) natal ve 66'sında (%66.0) postnatal risk faktörü saptandı. En sık görülen prenatal risk faktörleri: abortus imminens (%40.0), preeklampsi (%20.0) ve hiperemezis (%13.3) idi. Diğer prenatal risk faktörleri: ikişer hastada (%6.7) travma, antenatal ultrasonografide fetal distres, birer hastada (%3.3) annede kalp hastalığı, annede gestasyonel diabetes mellitus, erken membran ruptürü ve sigara kullanımı idi. En sık görülen natal risk faktörleri: hipoksik/travmatik doğum (%54.8), prematürite (%22.6), SGA doğum öyküsü (%21.0) idi. Diğer natal risk faktörleri: ikişer hastada (%3.2) yeniden canlandırma işlemi uygulanması, vakum ekstraksiyon ile doğum, birer hastada (%1.6) plasenta dekolmanı ve annenin doğumda exitus olması idi. En sık görülen postnatal risk faktörleri: yenidoğan yoğun bakım servisinde yatma (%63.6), yenidoğan döneminde konvülsiyon geçirme (%42.4), yenidoğan döneminde hipoglisemi olması (%24.2) idi. Diğer postnatal risk faktörleri: üçer hastada (%4.5) exchange transfüzyon uygulanması, akut böbrek yetersizliği, ikişer hastada (%3.0) neonatal pnömoni, postneonatal sepsis ve kafa travması, birer hastada (%1.5) hemolitik üremik sendrom ve konjenital lobar amfizem idi. Risk faktörleri Tablo 4.1'de gösterildi.

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

<b>Prenatal risk faktörleri</b>	<b>Hasta sayısı (n=30)</b>	<b>%</b>
Abortus imminens	12	40.0
Preeklampsi	6	20.0
Hiperemezis	4	13.3
Gribal enfeksiyon	3	10.0
İlaç kullanma (karbamezapin, naproksen sodyum)	3	10.0
İnfertilite tedavisi	3	10.0
Diğer	8	26.7
<b>Natal risk faktörleri</b>	<b>Hasta sayısı (n=62)</b>	<b>%</b>
Hipoksik/travmatik doğum	34	54.8
Prematürite	14	22.6
SGA	13	21.0
LGA	12	19.4
Mekonyum aspirasyonu	12	19.4
Kordon dolanması	5	8.1
Makat geliş	3	4.8
Çoğul gebelik	3	4.8
Entubasyon	3	4.8
Diğer	6	9.7
<b>Postnatal risk faktörleri</b>	<b>Hasta sayısı (n=66)</b>	<b>%</b>
Yenidoğan yoğun bakım servisinde yatma	42	63.6
Yenidoğan konvülziyonu	28	42.4
Yenidoğan hipoglisemisi	16	24.2
Postnatal hipoksi	15	22.7
İndirekt hiperbilirubinemi	12	18.2
Entubasyon	8	12.1
Konjenital CMV enfeksiyonu	5	7.6
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	4	6.1
Elektrolit imbalansı	4	6.1
Aşı sonrası konvülziyon	4	6.1
Kardiyopulmoner canlandırma	4	6.1
Neonatal sepsis	4	6.1
Diğer	14	21.2

\* Bazı hastalarda birden fazla risk faktörü vardı.

Hastaların doğum bilgileri Tablo 4.2'de gösterildi.

**Tablo 4.2. Doğuma ait özellikler**

<b>Doğum şekli</b>	<b>Hasta sayısı (n=80)</b>	<b>%</b>
Normal spontan vajinal yolla	52	65.0
Sezaryen seksiyö	23	28.8
Yardımcı doğum aletleri kullanılarak	5	6.2
<b>Gestasyonel yaş</b>	<b>(n=107)</b>	
Term	87	81.3
Preterm	15	14.0
Postterm	5	4.7
<b>Doğum kilosü (gr)</b>	<b>(n=90)</b>	
2600-3800	61	67.8
<2600	21	23.3
>3800	8	8.9
Ortalama doğum ağırlığı= 3034±694.3 gr (1200-4600 gr)		
<b>Doğum haftasına göre vücut ağırlığı</b>	<b>(n=89)</b>	
Normal (AGA)	64	71.9
Düşük (SGA)	13	14.6
Fazla (LGA)	12	13.5
<b>Anne-baba yaşları</b>		
Anne yaş ortalaması: 26.3±5.2 yıl		
Baba yaş ortalaması: 29.9±5.9 yıl		

Hastaların soygeçmişlerine ait özellikler Tablo 4.3'de gösterildi.

**Tablo 4.3. Hastaların soygeçmiş özellikleri**

<b>Özellik</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>%</b>
Anne-baba akrabalığı (n=91)	20	22.0
Ailede nörolojik hastalık öyküsü (n=88)	19	21.6
Ailede epilepsi öyküsü (n=87)	13	14.9
Annede abortus öyküsü (n=102)	10	9.8
Ailede febril konvülsiyon öyküsü (n=67)	4	6.0
Annede intrauterin fetal ölüm öyküsü (n=102)	4	4.0
Kardeş ölüm öyküsü (n=90)	3	3.3

### 4.3. Nöbet Özellikleri

Hastaların 93'ünde (%85.3) nöbetler 12 aydan önce, 16'sında (14.7) 12 aydan sonra başlamıştı (Tablo 4.4). Nöbet başlangıç yaşı ortalaması  $6.8 \pm 4.9$  ay idi. En erken nöbet başlangıç yaşı 3 gün, en geç ise 24 ay idi.

**Tablo 4.4. İnfantil spazm hastalarında nöbetlerin başlangıç yaşı ve cinsiyetlerine göre dağılımı**

Yaş (ay)	Kız (n), (%)	Erkek (n), (%)	Toplam (n), (%)
0-3<	9 (8.3)	10 (9.2)	19 (17.4)
≥3-12<	32 (29.4)	42 (38.5)	74 (67.9)
≥12	9 (8.3)	7 (6.4)	16 (14.7)
<b>Toplam</b>	<b>50 (45.9)</b>	<b>59 (54.1)</b>	<b>109 (100)</b>

İnfantil spazm tanı alma yaşı ortalama  $11.0 \pm 8.4$  ay idi. İnfantil spazm tanısı 66 (%71.7) hastada tipik spazmlar, psikomotor gerilik ve EEG'de hipsaritmi bulgusu ile, 23 (%25.0) hastada tipik spazmlar ve EEG'de hipsaritmi bulgusu ile, 3 (%3.3) hastada ise tipik spazmlar ve psikomotor gerilik ile konulmuştu (n=92). Spazmların başlaması ile İS tanısı arasındaki süre ortalama 2.0 ay idi (0.0-28.0 ay). İnfantil spazm tanısı ile tedavi başlangıcı arasındaki süre ortalama  $1.9 \pm 3.8$  ay bulundu (0.0-17.9 ay, median:0.0 ay). İnfantil spazm tanısı ile ACTH tedavisi başlangıcı arasındaki süre ortalama 2.0 ay (0.0-28.0 ay) bulundu.

İnfantil spazm nöbet özellikleri Tablo 4.5'de gösterildi.

**Tablo 4.5. İS nöbet özellikleri\***

<b>Nöbet tipi (n=109)</b>	<b>Hasta sayısı*</b>	<b>%</b>
Fleksor	56	51.4
Ekstansor	43	39.5
Mikst	17	15.6
Asimetrik	15	13.8
Diğer	2	1.8
<b>Nöbet sayısı (n=107)</b>		
0,5-5/gün	23	21.5
>5-10/gün	28	26.2
>10-20/gün	27	25.2
>20/gün	29	27.1
Tek nöbet	34	31.8
Küme Nöbet	62	57.9
Tek+küme nöbet	11	10.3
<b>Nöbet zamanı (n=36)</b>		
Uyanırken	27	75.0
Uykuya dalarken	9	25.0
Uykuda	7	19.4
Uyanık	1	2.8
Diğer	4	11.1

\*Bazı hastalarda birden fazla bulgu vardır.

İnfanıl spazm nöbetleri tek ve küme olarak ortaya çıkmakta idi. Hastaların %31.8'inde (34/107) tek, %57.9'unda (62/107) küme ve %10.3'ünde (11/107) ise tek+küme nöbetleri şeklinde idi. Spazm sayısı en az 2 günde 1, en çok 150/gün idi. İki hasta başlangıçta fleksor tipte nöbet geçirirken, (birinde ACTH tedavisinden sonra) izlemde ekstansor özellik aldı. Bir hastada baş düşmesi ve gözlerde sabit bakma şeklinde nöbet tanımlanmaktaydı. Bir hastada nöbetler uyku saati geçtiğinde ortaya çıkmaktaydı. Hastaların %84.4'ünde (92/109) tipik İS nöbetlerine diğer bulgular eşlik etmekte idi (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6. İS nöbetlerine eşlik eden diğer bulgular\***

Bulgu	Hasta sayısı* (n=92)	%
Anormal göz hareketleri	64	69.6
Ağlama	35	38.0
Çığlık atma	32	34.8
Göz yaşarması	16	17.4
Gülme	12	13.0
Yüzde kızarma	6	6.5
Terleme	4	4.4
Anormal dil hareketleri	2	2.2

\*Bazı hastalarda birden fazla bulgu vardır.

Hastaların %46.2'sinde (42/91) İS nöbetleri başlamadan önce nöbet geçirme öyküsü vardı. Hastaların 15'inde (%35.7) fokal motor, 10'ar (%23.8) hastada jeneralize tonik klonik ve tonik, 8'inde (%19.1) belirsiz, 4'ünde (%9.5) atonik, birer hastada ise (%2.4) apne ve gözlerde fiksasyon şeklinde idi, bazı hastalarda birden fazla nöbet tipi vardı.

İnfantil spazm nöbetleri başlamadan önce nöbet geçirme öyküsü olan ve EEG'si çekilen 11 hastanın 4'ünde anormal EEG bulgusu saptanmıştı. İnanfil spazm tanısı alan hastaların %46.8'inde (51/109) tipik spazmlar dışında görülen diğer nöbet tipleri Tablo 4.7'de gösterildi.

**Tablo 4.7. İS'lı hastalarda spazmlar dışındaki nöbet tipleri\***

Nöbet tipi	Hasta sayısı* n=51	%
Jeneralize tonik klonik	24	47.1
Fokal tonik	14	27.5
Myoklonik	13	25.5
Atonik	11	21.6
Baş düşmesi	8	15.7
Göz fiksasyonu	6	11.8

\*Bazı hastalarda birden fazla bulgu vardır.

Hastaların %25.7'sinde (28/109) yenidoğan döneminde nöbet, %6.4'ünde (7/109) ise febril konvülsiyon öyküsü vardı. İnanfil spazm tanısı

konan hastaların %77.4'ünde (82/106) nöromotor gelişme geriliği vardı (Tablo 4.8). Diğerleri yaşları ile uyumlu nöromotor gelişim gösteriyordu.

#### 4.4. Fizik ve Nörolojik Muayene Bulguları

Hastaların 18'inde fizik ve nörolojik muayene normaldi. Tablo 4.8'de fizik ve nörolojik muayenedeki anormal bulgular gösterildi.

**Tablo 4.8. Fizik ve nörolojik muayene bulguları\***

Fizik muayene bulguları	Hasta sayısı* (n=63)	%
Mikrosefali	27	42.9
Strabismus	23	36.5
Hipopigmente/hiperpigmente cilt lezyonu	9	14.3
Fasiyal dismorfizm	7	11.1
Anormal göz hareketleri	4	6.4
Görme kaybı	2	3.2
Lökokori (sonradan katarakt tanısı alan)	2	3.2
Unilateral mikroftalmi	1	1.6
Fasiyal hemanjiyom	1	1.6
<b>Nörolojik muayene bulguları</b>	<b>n=106</b>	
Nöromotor gelişme geriliği	82	77.4
Hipertoni	30	28.3
DTR artması	23	21.7
Hemiparezi	16	15.1
Babinski pozitifliği	16	15.1
Optik atrofi	11	10.4
Yutma güçlüğü	10	9.4
Stereotipik el hareketleri	5	4.7
Artikülasyon bozukluğu	5	4.7
Ataksi	3	2.8
Monoparezi	1	0.9
İlkel reflekslerin kaybolmaması	1	0.9

\*Bazı hastalarda birden fazla bulgu vardır.

Hastaların % 42.9'unda (27/63) İS tanısı aldığıında mikrosefali var iken, son kontrollerde bu oran %58.7 (37/63) olarak saptandı (Tablo 4.9) ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4.9. İnfantil spazm tanısı sırasında ve son kontrollerde mikrosefali durumunun karşılaştırılması**

Mikrosefali		Son kontrolde		Toplam n (%)
		var n (%)	yok n (%)	
İnfantil spazm tanısı sırasında	var n (%)	26 (41.3)	1 (1.6)	27 (42.9)
	yok n (%)	11 (17.5)	25 (39.7)	36 (57.1)
Toplam n (%)		37 (58.7)	26 (41.3)	63 (100)

#### 4.5. Laboratuvar Bulguları

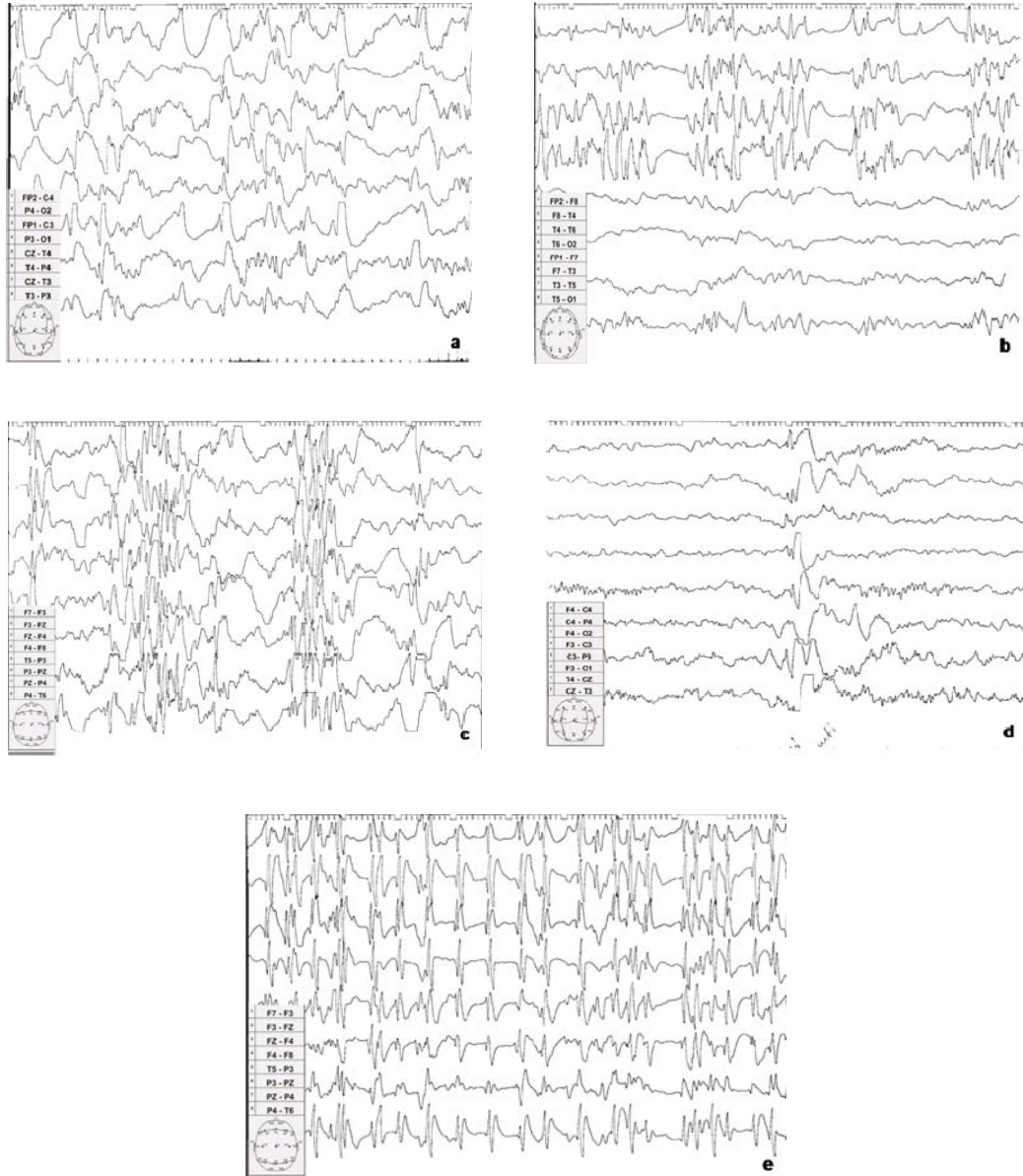
##### 4.5.1 Elektroensefalografi Bulguları

Tüm hastaların en az iki kez EEG'si çekilmişti. EEG bulguları Tablo 4.10'da gösterildi.

**Tablo 4.10. EEG bulguları**

EEG Bulgusu	Hasta sayısı* (n=104)	%
Normal	1	1.0
Hipsaritmi (klasik)	66	63.5
Modifiye hipsaritmi (supresyon-burst paterni)	27	26.0
Diğer	10	9.6





**Şekil 4.1.** Hastalarımızın EEG'lerinden örnekler; **a.** Klasik hipsaritmi görünümü, **b.** Hemisfer asimetrisi, **c.** Modifiye hipsaritmi (supresyon-burst paterni), **d.** Fleksor spazm sırasında İktal EEG, **e.** Lennox Gastaut Sendromundaki tipik EEG görünümü (1-2.5 Hz, yavaş diken-dalga paterni).

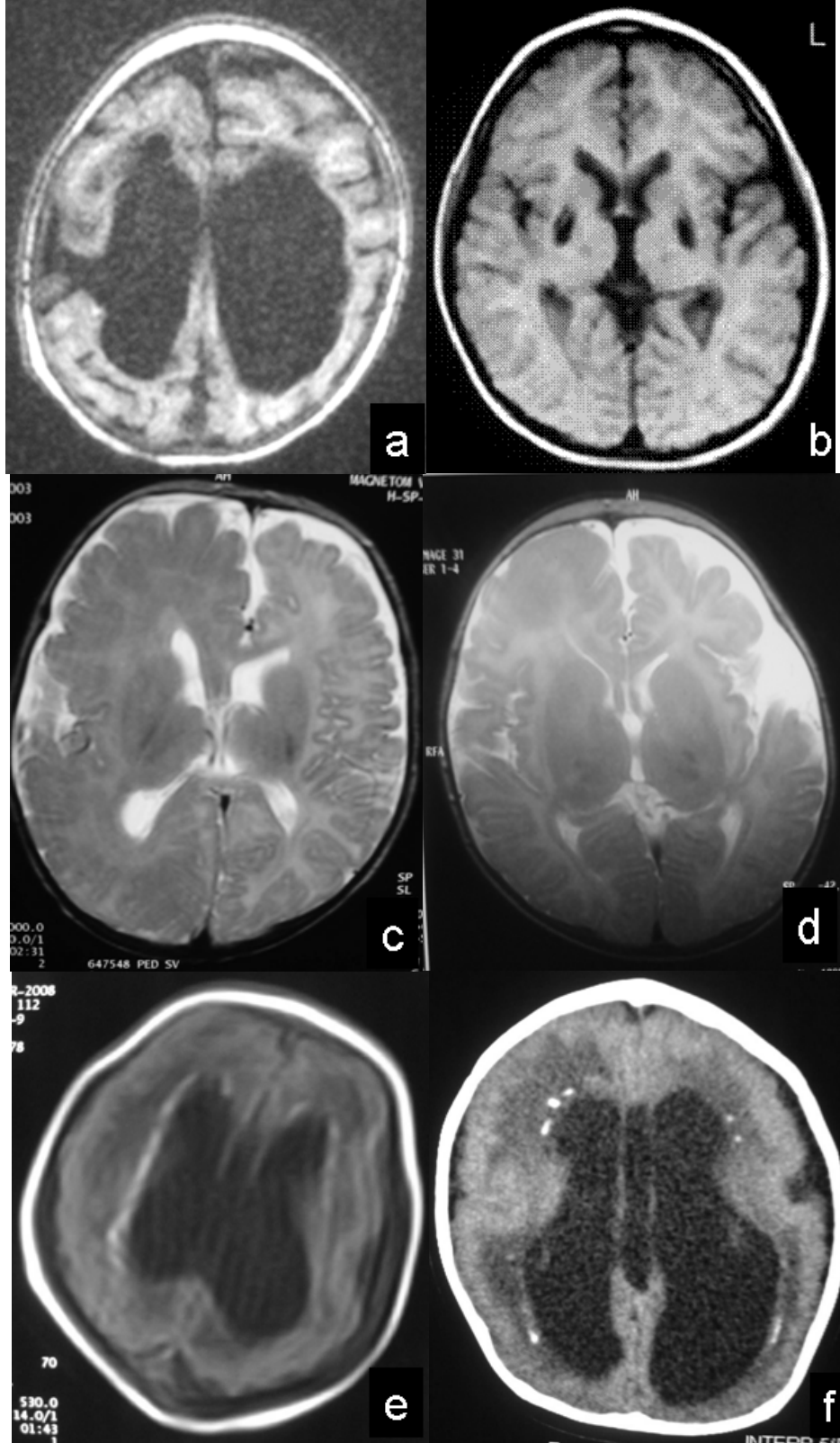
#### 4.5.2. Serebral Görüntüleme Bulguları

Hastaların 103'üne en az bir kez serebral görüntüleme çalışması yapıldı. Bunların 78'inde (%75.7) patoloji saptanırken, 25'i (%24.3) ise normal olarak değerlendirilmişti. Hastaların serebral görüntüleme bulguları Tablo 4.11'de gösterildi.

**Tablo 4.11. Hastaların BBT ve Beyin MRG bulguları\***

<b>BBT bulgusu</b>	<b>Hasta sayısı* (n=33)</b>	<b>%</b>
Normal	7	21.2
Kortikal atrofi	9	27.3
Corpus callosum disgenезisi/hipoplazisi	4	12.1
Kalsifikasyon (periventriküler/lineer)	3	9.1
Hipoksik iskemik değışiklikler	3	9.1
Hidrosefali	2	6.1
Bazal gangliyon tutulumu	2	6.1
Periventriküler lökomalazi	1	3.0
Pakigri	1	3.0
Ensefalomalazi	1	3.0
Kortikal tuber	1	3.0
İnfarkt	1	3.0
Beyaz cevher değışiklikleri	1	3.0
Ulegri	1	3.0
Kavum septum pellucidum et vergae anomalisi	1	3.0
<b>Serebral MRG bulgusu</b>	<b>Hasta sayısı* (n=79)</b>	<b>%</b>
Normal	18	22.8
Kortikal atrofi	29	36.7
Periventriküler lökomalazi	12	15.2
Ensefalomalazi	11	13.9
Kortikal displazi	7	8.9
Hipoksik iskemik değışiklikler	5	6.3
İnfarkt (talamik/kortikal)	5	6.3
Corpus callosum disgenезisi	5	6.3
Myelinizasyon gecikmesi	4	5.1
Bazal gangliyon lezyonu	3	3.8
Lizensefali	3	3.8
Kist (araknoid/retroserebellar)	2	2.5
Kortikal tuber	2	2.5
Subependimal heterotopi	2	2.5
Bilateral talamik lezyon	1	1.3
Temporal lob hipoplazisi	1	1.3
Hemimegalensefali	1	1.3
Şizensefali	1	1.3
Bant heterotopisi	1	1.3

\*Bazı hastalarda birden fazla bulgu vardır. Hem BBT hem de serebral MRG'de benzer bulguları olanların sadece serebral MRG bulguları yazılmıştır.



**Şekil 4.2.** Hastalarımızın serebral görüntülerinden örnekler; **a.** Açık dudak şizensefali, **b.** bilateral talamik infarkt, **c.** Sağda hemimegalensefali, **d.** Sağ frontal bölgede pakigri, her iki periventriküler beyaz cevher içinde solda daha belirgin bant heterotipi, **e.** Lizensefali, **f.** e'deki hastanın BBT'sinde periventriküler kalsifikasyon.

### 4.5.3 Metabolik Tarama ve Diğer Laboratuvar Bulguları

Hastaların 74'ünde (%67.9) idrar ve kan aminoasit analizi, 27'ser (%24.8) hastada serum laktat, prüvat ve plazma amonyak, 16 (%14.7) hastada Tandem MS, 15 (%13.8) hastada idrarda organik asit, 9 (%8.3) hastada lizozomal tarama tetkikleri, bir (%1.0) hastada biotinidaz aktivitesi, 26 (%23.9) hastada TORCH analizi, 27 (%24.8) hastada BOS incelemesi, 7 (%6.4) hastada ise kromozom analizi yapıldı. Hastaların 5'inde CMV IgM pozitifliği vardı. İdrar kan aminoasit analizi ve Tandem MS birer hastada pozitif olarak saptandı. Bir hastada ise kanda fenilalanin yüksekliği vardı. Kromozom analizi çalışılan bir hastada 46,XY,15ps+ saptandı, normal varyant olarak değerlendirildi. Serebral görüntülemesinde infarkt saptanan birer hastada Faktör V Leiden ve Protrombin gen mutasyonu heterozigot pozitif olarak bulundu. Bir hastada EMG'de ileti bozukluğu saptandı. Bir hastada VEP incelemesi optik atrofi ile uyumlu bulundu. Bir hastada mitokondriyal hastalık şüphesiyle çalışılan MERRF için nt 8344, MELAS için nt 3243 tetkikleri negatif olarak bulundu. Ensefalit geçiren bir hastanın serumunda HSV tip 1 IgM ve IgG değerleri pozitif bulundu.

### 4.6. Etiyoloji

İnfanıl spazm etiyolojisi; 90 (%82.6) hastada semptomatik, 19 (%17.4) hastada ise idiyopatik olarak değerlendirildi. Semptomatik grupta yer alan hastaların etiyolojik nedenleri Tablo 4.12'de gösterildi.

**Tablo 4.12. Semptomatik grupta yer alan hastaların etiyolojik nedenleri\***

<b>Etiyoloji</b>	<b>n (%)</b>
İdiyopatik	19 (17.4)
Semptomatik	90 (82.6)
Perinatal ensefalopati	49 (54.4)
Konjenital santral sinir sistemi malformasyonları	17 (18.9)
Nörokutanöz hastalıklar (tuberoskleroz=5; NF1=1; Sturge Weber sendromu=1)	7 (7.8)
Konjenital CMV enfeksiyonu	5 (5.6)
Serebral infarkt	3 (3.3)
Metabolik hastalıklar (fenilketonüri, biotinidaz eksikliği)	2 (2.2)
Postnatal nedenler	
Neonatal dönem	
Kernikterus	4 (4.4)
Sepsis	3 (3.3)
Hipoglisemi	3 (3.3)
Hipoksi	3 (3.3)
Kardiyopulmoner arrest	2 (2.2)
Postneonatal dönem	
Santral sinir sistemi enfeksiyonları	4 (4.4)
Travmatik beyin hasarı	2 (2.2)
Hipoksi	1 (1.1)
Kardiyopulmoner arrest	1 (1.1)
Hemolitik üremik sendrom	1 (1.1)
Sepsis	1 (1.1)

\*Bazı hastalarda birden fazla bulgu vardır.

Konjenital santral sinir sistemi malformasyonu olan 17 hastanın 7'sinde kortikal displazi, üçünde korpus kallozum disgenezisi/hipoplazisi, ikişer hastada lizensefali ve şizensefali, bir hastada ise konjenital hidrosefali vardı.

Hastaların ekstansor, fleksor ve mikst nöbet tipleri değerlendirildiğinde idiyopatik ve semptomatik İS'lı hastalar arasında fark bulunmadı (**p>0.05**) (Tablo 4.13). Hastaların başlangıç EEG'lerinde hipsaritmi, modifiye hipsaritmi ve uykuda burst-supresyon bulguları değerlendirildiğinde idiyopatik ve semptomatik İS'lı hastalar arasında fark bulunmadı (**p>0.05**) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13. İS'lı hastaların etiyolojiye göre nöbet özellikleri ve ilk EEG bulguları\***

Etiyoloji	Hasta sayısı*		p değeri
	İdiopatik n=19	Semptomatik n=90	
<b>Nöbet tipi</b>			
Ekstansor	6 (%31.9)	32 (%35.6)	>0.05
Flektor	12 (%63.2)	43 (%47.8)	>0.05
Mikst	3 (%15.8)	10 (%11.1)	>0.05
Asimetrik	1 (%5.3)	3 (%3.3)	
Diğer		2 (%2.2)	
<b>EEG bulgusu</b>			
Normal uyku paterni yokluğu	-	2 (%2.2)	
Asimetri	-	4 (%4.4)	
Klasik hipsaritmi	11 (%57.9)	55 (%61.1)	>0.05
Modifiye hipsaritmi	8 (%42.1)	19 (%21.1)	>0.05
Hemihipsaritmi	-	2 (%2.2)	
Uykuda burst-supresyon paterni olması	5 (%26.3)	19 (%21.1)	>0.05
Bioelektrik status epileptikus	-	1 (%1.1)	
Paroksizmal bozukluk	-	9 (%10.0)	
Normal	-	1 (%1.1)	
Diğer	1 (%5.3)	-	

\*Bazı hastalarda birden fazla bulgu vardır.

#### 4.7. Tedavi

Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri Tablo 4.14'de gösterildi.

**Tablo 4.14. İS'lı hastalarda tedavi**

Tedavi	Hasta sayısı (n=109)	%
ACTH+AEİ	48	44.0
AEİ	20	18.3
ACTH+AEİ+B 6	17	15.6
ACTH	10	9.2
AEİ+B 6	5	4.6
ACTH+AEİ+İVİG+B 6	5	4.6
ACTH+AEİ+İVİG	2	1.8
Prednizolon+AEİ	1	0.9
Tedaviyi kabul etmeyen	1	0.9

AEİ tedavisi ile birlikte veya tek başına ACTH tedavisi alan 82 hastadan bilgilerine ulaşılan 73 hastanın 49'unda (%67.1) tedaviye yanıt alınırken, 24'ünde (%32.9) nöbetler dirençli hale geldi.

ACTH tedavisi başlanmadan önce hastaların %57.3'ü (47/82) AEİ kullanmakta idi. Kullanılan AEİ'ler; fenobarbital (49/57), sodyum valproat (8/57), klonazepam (5/57), vigabatrin (4/57), karbamezapin (4/57), difenilhidantoin (4/57), okskarbazepin (1/57) idi. Ayrıca üç hastada AEİ'la birlikte B 6 vitamini verilmişti.

ACTH tedavi protokolü hastaların 56'sında haftada 2 gün, 12 hafta olacak şekilde, 6'sında ise haftada 1 gün, 12 hafta olacak şekilde uygulandı. Hastaların 20'sinde ise uygulanan ACTH tedavi protokol bilgilerine ulaşılamadı. ACTH tedavi protokolü Tablo 4.15'de gösterildi.

**Tablo 4.15. ACTH tedavi protokolü**

ACTH protokolü	Hasta sayısı (n=62)	%
Haftada 2 gün, 12 hafta	56	90.3
Haftada 1 gün, 12 hafta	6	9.7

ACTH tedavisi uygulanan 82 hastadan bilgilerine ulaşılan 76 hastanın 70'inde (%92.1) yan etkiler gelişti (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16. ACTH tedavisinin yan etkileri\***

Yan etkiler	Hasta sayısı* (n=70)	%
Aşırı huzursuzluk	37	52.9
Enfeksiyon	37	52.9
Cushingoid yüz görünümü	37	52.9
Hipertansiyon	15	21.4
Hirsutizm	7	10.0
Uykusuzluk	5	7.1
Hiperpigmentasyon	4	5.7
Hiperglisemi	3	4.3
Diğer	7	10.0

\*Bazı hastalarda birden fazla bulgu vardı.

ACTH tedavisine bağlı gelişen diğer yan etkiler: iki hastada gastrointestinal sistem kanaması, birer hastada ise iştahsızlık, iştah artışı, nöbet sıklığında artış, steroid aknesi ve psikomotor gerileme şeklinde idi. Altı hastada ise yan etki görülmedi.

İlk tedavi seçeneği olarak tek başına ACTH veya AEİ kullanımı ile nöbetlerin kesilmesi karşılaştırıldığında, ACTH kullanan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.04$ ) (Tablo 4.17).



**Tablo 4.17. Başlangıçta ACTH ya da AEİ kullanımına göre tedavi yanıtı (n=71)**

Tedavi	Yanıt var n (%)	Yanıt yok n (%)	Toplam n (%)	p değeri
ACTH	7 (9.8)	8 (11.3)	15 (21.1)	<b>0.04</b>
AEİ	10 (14.1)	46 (64.8)	56 (78.9)	
<b>Toplam</b>	17 (23.9)	54 (76.1)	71 (100)	

ACTH tedavisi sırasında nöbetlerin kesilmesi 56 hastada görüldü. Hastalardan 35'inin (%62.5) nöbetlerin kesilmesi ilk üç dozda, 15'inin (%26.8) 4 ile 10. dozlar arasında, 6'sının (%10.7) ise 11 ile 24. dozlar arasında görüldü. Bu hastalardan 40'ı (%71.4) ACTH ile birlikte AEİ tedavisi de almakta idi.

Çalışmamızda ACTH tedavisine klinik yanıt spazmların tedavi başlangıcından 14 gün içerisinde kaybolması ve son spazmdan sonra en az 28 gün spazmların tekrarlamaması olarak tanımlanmıştı, ACTH tedavisi sırasında nöbetleri kesilen 56 hastadan 7'si bu tanıma uymuyordu. ACTH tedavisine klinik yanıt alınan hastalardan 35'i (%47.9) ACTH ile birlikte AEİ tedavisi almakta idi. ACTH tedavisine klinik yanıt bakımından idiyopatik ve semptomatik İS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ), (Tablo 4.18).

ACTH tedavisi alan hastaların %60.1'inde EEG bulgularında ortalama  $3.4\pm 9.0$  ay (0.0-59.0 ay, median:1.2 ay) sonra düzelme saptandı (n=43). ACTH tedavisi sonrası 74 hastanın 53'ünde (%71.6) etrafa ilgide artış ve nöromotor gelişimlerinde olumlu değişiklikler gözlemlendi.

**Tablo 4.18. Etiyolojiye göre ACTH tedavisine klinik yanıt (n=73)**

ACTH tedavisine yanıt	Etiyoloji		p değeri
	İdiyopatik (n=11) Hasta sayısı, (%)	Semptomatik (n=62) Hasta sayısı, (%)	
<b>Var</b>	7 (63.6)	42 (67.7)	<b>p&gt;0.05</b>
<b>Yok</b>	4 (36.4)	20 (32.3)	

ACTH tedavisi sonrası nöbet tekrarı 61 hastanın 43'ünde (%70.5) saptandı. ACTH tedavisi sonrası idiyopatik İS'lı hastaların %62.5'inde (5/8), semptomatik İS'lı hastaların ise %71.7'sinde (38/53) nöbetlerin tekrar başladığı görüldü, iki grup arasında ACTH tedavisi sonrasında nöbetlerin tekrarı bakımından anlamlı fark saptanmadı (**p>0.05**). Bu hastalardan 38'inin nöbet tekrarlama zamanı ile etiyojisi arasındaki ilişki Tablo 4.19'da görülmektedir.

**Tablo 4.19. ACTH tedavisi sonrası nöbet tekrarlama zamanı ile etiyojisi arasındaki ilişki (n=38)**

Nöbet tekrarlama zamanı, ay	Etiyoloji	
	İdiyopatik n,(%)	Semptomatik n,(%)
0-3	2 (5.3)	14 (36.8)
>3-6	1 (2.6)	8 (21.1)
>6-12	-	10 (26.3)
>12 ay-24	1 (2.6)	1 (2.6)
>24	-	1 (2.6)
Toplam	4 (10.5)	34 (89.5)

Biotinidaz eksikliği saptanan bir hastaya biotin tedavisi başlandı. Fenilketonüri saptanan bir hastanın diyeti düzenlendi. Ağır protein enerji malnutrisyonu olan ve yutma fonksiyonları bozuk olan bir hastaya beslenme amaçlı gastrostomi açıldı.

#### 4.8. İzlem ve Prognoz

İnfanıl spazm'lı hastalar en az 1 ay en fazla 25.6 yıl (median:28.1 ay) süre ile izlendi. Hastaların 65'i (%59.6) en az bir yıl süre ile izlendi, 44 (%40.4) hasta ise; izlemde çıkma, tanı süresinin bir yıldan az olması, iki hasta ise eksitus olmaları nedeniyle izlem süreleri daha kısa idi. İzlem ve prognoz ile ilgili değerlendirmeler en az bir yıl boyunca izlenen hastalar dikkate alınarak yapıldı. En az bir yıl süre ile izlenen 65 hastanın 9'u (%13.8) normal olarak değerlendirildi, 56 (%86.2) hastada ise çeşitli nörolojik sekeller saptandı.

Hastaların %58.5'inde (38/65) dirençli epilepsi gelişti, 16 (%24.6) hastanın nöbetleri AEİ ile kontrol altına alındı, 11 (%16.9) hastanın ise nöbetleri sonlanmıştı. Hastaların 15'inde (%23.4) LGS gelişti (Tablo 4.20). Lennox Gastaut Sendromu (LGS) gelişme yaşı ortalama  $4.1 \pm 1.7$  yıl (1.3-7.2 yıl, median:4.1 yıl) idi.

**Tablo 4.20. Hastalarda gelişen nörolojik sekeller**

Nörolojik sekel	Hasta sayısı	%
Dirençli epilepsi	38/65	58.5
LGS	15/64	23.4
Mental retardasyon/nöromotor gelişme geriliği	55/65	84.6
Serebral palsi	22/45	48.9
Motor bozukluk	36/65	55.4
Otistik bulgular	16/41	39.0
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	2/41	4.9
Görme sorunu	20/37	71.4
İşitme sorunu	1/6	16.7

İnfanıl spazm tanısı ile ACTH tedavisinin başlangıcı arasında geçen süre, prognoz (genel, epilepsi, motor ve mental gelişim geriliği ve LGS gelişim riskleri açısından) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı (her biri için  $p > 0.05$ ).

Denver II Gelişim Testi ve WISC-R testleri 65 hastaya uygulanmıştı, 55'i (%84.6) yaşlılarından geri olarak saptandı, bazı hastalar test alamayacak durumda olduklarından mental motor gelişim düzeyi aileden alınan öykü ve yapılan klinik gözlem ile değerlendirildi.

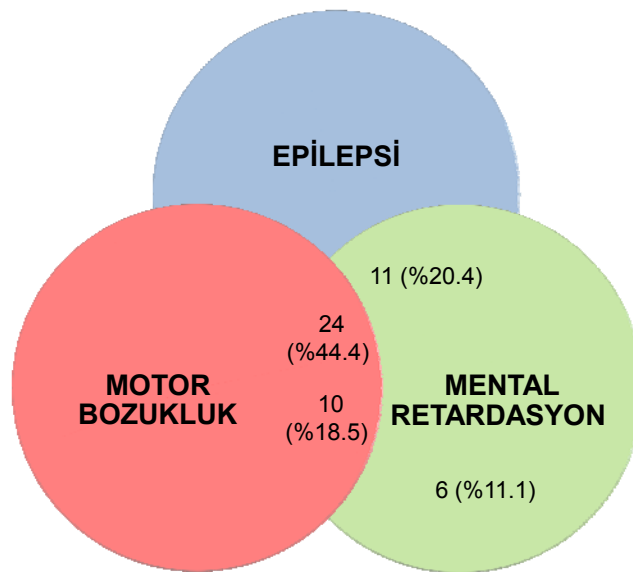
Motor bozukluk 36 (%55.4) hastada (n=65); serebral palsi (SP) 22 (%48.9) hastada saptandı (n=45). Serebral palsi saptanan hastaların 18'i spastik, 4'ü mikst tipte idi. Spastik tip SP'li hastaların 13'ünde (%72.2) kuadriparezi, 4'ünde (%22.2) hemiparezi, birinde (%5.6) dipleji şeklinde motor bozukluk vardı.

Otistik bulgular 16 (%39.0), davranış bozukluğu (saldırganlık, kendine zarar verme gibi) 11 (%26.8), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu 2 (%4.9), hiperkinetik sendrom ise 3 (%7.3) hastada saptandı (n=41). Otistik bulguları olan hastaların %93.8'ine mental retardasyon, %87.5'ine dirençli epilepsi, %50.0'sine ağır motor bozukluk, %37.5'ine ise LGS eşlik etmekte idi.

Görme sorunları 20 hastada (n=37), işitme sorunu bir hastada (n=6) saptandı.

Bazı hastalarda epilepsi, motor bozukluk ve metal retardasyon birlikte bulunmaktaydı (Şekil 4.3).

İdiyopatik İS'lı 6 (%54.6) hastanın nöbetleri sonlanmıştı, motor bozukluk veya mental/nöromotor gelişim geriliği yoktu.



**Şekil 4.3. Semptomatik grupta yer alan ve en az bir yıl süre ile izlenen 54 hastanın prognozu**

Semptomatik İS'lı üç (%5.6) hastanın nöbetleri sonlanmıştı, motor bozukluk veya mental/nöromotor gelişim geriliği yoktu.

#### 4.8.1. İS'lı Hastaların Prognoz İle Anlamlı İlişkisi Olan Özellikleri

##### Genel prognoz;

Genel olarak değerlendirildiğinde İS'lı hastalarda prognoza etki eden faktörler Tablo 4.21'de gösterildi.

**Tablo 4.21. İS'lı hastalarda prognozu etkileyen faktörler**

Faktör	Var	Yok	p değeri
İS tanısı sırasında mikrosefali	26/26 (%100.0)	26/34 (%76.5)	=0.008
Son kontrolde mikrosefali	32/33 (%97.0)	17/22 (%77.3)	=0.03
Serebral görüntülemelerde patolojik bulgu	44/46 (%95.7)	10/16 (%62.5)	=0.003
ACTH tedavisi sonrası nöbet tekrarı	35/37 (%94.6)	7/12 (%58.3)	=0.007
Semptomatik İS	51/54 (%94.4)	5/11 (%45.5)	<0.001

Tabloda 4.21’de görüldüğü gibi İS tanısı sırasında veya son kontrolde mikrosefalisi olan, serebral görüntülemelerde patolojik bulgusu olan, ACTH tedavisi sonrası nöbetleri yeniden tekrarlayan ve semptomatik İS olan hastalarda prognoz kötü idi.

#### **Epilepsi açısından prognoz;**

Epilepsi prognozu açısından değerlendirildiğinde ilk başlanan AEİ ya da ACTH tedavisine yanıt vermeyen, ACTH tedavisi sonrasında nöbetleri yeniden tekrarlayan ve nöromotor gelişiminde iyileşme olmayan hastalarda epilepsi prognozu kötü idi (Tablo 4.22). ACTH tedavisi sonrası nöbetsiz kalma süresi, dirençli epilepsi ve/veya nöbetleri AEİ tedavisi ile kontrol altında olan hastalarda ortalama 3.0 ay (0.0-40.0 ay) (n=21) iken, nöbetleri sonlanan hastalarda ortalama 12.0 ay (0.4-110.3 ay) (n=20) idi (**p=0.01**).

**Tablo 4.22. İS’lı hastalarda epilepsi prognozunu etkileyen faktörler**

<b>Faktör</b>	<b>Var</b>	<b>Yok</b>	<b>p değeri</b>
<b>İlk başlanan tedavi ile nöbetlerin kesilmemesi</b>	13/15 (%86.7)	25/49 (%51.0)	<b>=0.03</b>
<b>ACTH tedavisi sonrası nöbet tekrarı</b>	29/37 (%78.4)	0/12 (%0.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>ACTH tedavisi sonrası etrafa ilgi artışı ve/veya nöromotor gelişimde iyileşme</b>	23/52 (%44.2)	16/21 (%76.2)	<b>=0.03</b>

#### **Motor bozukluk açısından prognoz;**

Motor bozukluk gelişen hastalarda nöbetlerin başlama yaşı ortalama 5.8 ay (0.3-18.0 ay) (n=36) iken, gelişmeyen hastalarda ortalama 7.0 ay (0.1-24.0 ay) (n=29) idi (**p<0.05**). Motor bozukluğu olan hastalardaki risk faktörleri Tablo 4.23’de gösterildi.

**Tablo 4.23. İS'lı hastalarda motor gelişim prognozunu etkileyen faktörler**

<b>Faktör</b>	<b>Var</b>	<b>Yok</b>	<b>p değeri</b>
<b>İS öncesi nöromotor gelişim geriliği</b>	28/41 (%68.3)	8/23 (%34.8)	<b>=0.02</b>
<b>Son kontrolde mikrosefali</b>	23/33 (%69.7)	8/22 (%36.4)	<b>=0.03</b>
<b>Serebral görüntülemelerde patolojik bulgu</b>	32/46 (%69.6)	3/16 (%18.8)	<b>=0.001</b>
<b>ACTH tedavisi sonrası nöbet tekrarı</b>	24/37 (%64.9)	3/12 (%25.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Semptomatik İS</b>	34/54 (%63.0)	2/11 (%18.2)	<b>&lt;0.01</b>

İnfanıl spazm öncesi nöromotor gelişimi geri olan, son kontrolde mikrosefalisi olan, serebral görüntülemesinde patolojik bulgusu olan, ACTH tedavisi sonrası nöbetleri yeniden tekrarlayan ve semptomatik İS'lı hastalarda motor bozukluk gelişme riski daha fazla bulundu (Tablo 4.23).

**Mental gelişim açısından prognoz;**

İnfanıl spazm öncesi nöromotor gelişimi geri olan, İS tanısı sırasında veya son kontrolde mikrosefalisi olan, serebral görüntülemesinde patolojik bulgusu olan, ACTH tedavisi sonrası nöbetleri yeniden tekrarlayan, serebral palsili ve semptomatik İS'lı hastalarda mental gelişim geriliği riski daha fazla bulundu (Tablo 4.24).

**Tablo 4.24. İS'lı hastalarda mental gelişim prognozunu etkileyen faktörler**

Faktör	Var	Yok	p değeri
İS öncesi nöromotor gelişim geriliği	38/41 (%92.7)	16/23 (%69.6)	=0.03
İS tanısı sırasında mikrosefali	26/26 (%100.0)	25/34 (%73.5)	=0.004
Son kontrolde mikrosefali	32/33 (%96.7)	16/22 (%72.7)	=0.01
Serebral görüntülemelerde patolojik bulgu	44/46 (%95.7)	9/16 (%56.3)	=0.001
ACTH tedavisi sonrası nöbet tekrarı	34/37 (%91.9)	7/12 (%58.3)	=0.02
Serebral palsy varlığı	22/22 (%100.0)	16/23 (%69.6)	<0.001
Semptomatik İS	51/54 (%94.4)	4/11 (%36.4)	<0.001

#### LGS gelişimi açısından prognoz;

ACTH tedavisi sonrası nöbetsiz kalma süresi LGS gelişen hastalarda ortalama 2.5 ay (0.0-8.0) (n=8) iken, LGS gelişmeyen hastalarda ortalama 6.0 ay (0.4-110.3 ay) (n=33) idi (**p=0.04**). İlk başlanan tedavi ile nöbetleri sonlanan 48 hastanın %16.7'sinde LGS gelişirken, sonlanmayan 15 hastanın %46.7'sinde LGS gelişti (**p=0.03**). ACTH tedavisi sonrası nöbetleri tekrarlayan 43 hastanın %25.6'sında LGS gelişirken, tekrarlamayan 18 hastanın hiçbirinde LGS gelişmedi (**p=0.03**).

Sonuç olarak İS öncesi ya da tedavi sonrası nöromotor gelişim geriliği ya da mental retardasyon olması, nöbet başlama yaşının küçük olması, İS öncesi ve tedavi sonrası izlemde mikrosefali saptanması, serebral görüntülemelerde patolojik bulgu olması, semptomatik İS, ilk başlanan tedaviye veya ACTH tedavisine yanıt alınamaması, ACTH tedavisi sonrası nöbetsiz kalınan süresinin kısa olması ve serebral palsy gelişmesi kötü prognoz ile ilişkili bulundu.



## 5.TARTIŞMA

İnfantil spazm, yaşa bağlı ortaya çıkan epileptik spazmlar, psikomotor gelişme geriliği ve EEG'de hipsaritmi bulgusu ile karakterize epileptik sendromdur. İlk tanımlanmasından günümüze 169 yıl geçmesine rağmen İS'in patofizyolojisi, tedavisi ve prognozu gibi birçok konu henüz tam açıklanamamaktadır. İnfantil spazm'ın deneysel modeli üzerinde son yıllarda gelişmeler olmakla birlikte, insandakine çok benzer bir hayvan modelinin henüz geliştirilememiş olması, İS ile ilgili klinik ve epidemiyolojik çalışmaları ön plana çıkarmaktadır. Çok çeşitli etiyolojik nedenlerin hasarlayıcı etkisine karşı immatür beynin nonspesifik yanıtı olarak kabul edilmektedir (91). Çocuklarda dirençli nöbetler dışında psikomotor gerilik, motor bozukluklar ve davranış sorunları gibi birçok ağır nörolojik sekeller ve mortalite ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir (92).

İnfantil spazm insidansı ülkeler, coğrafik bölgeler ve çalışmanın yapıldığı tarihlere göre farklılıklar göstermekle birlikte, 10000 canlı doğumda 0.5 ile 6.0 arasında bildirilmektedir (5). Ülkemizdeki İS sıklığı bilinmemektedir.

İnfantil spazm'ın erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir (16,93-96). Bizim çalışmamızda erkek/kız oranı 1.2 idi.

İnfantil spazm etiyolojisinde gelişmiş ülkelerde ilerleyici olmayan prenatal risk faktörleri (6-8), gelişmekte olan ülkelerde ise perinatal veya postnatal nedenler önemli rol oynamaktadır (10,11). En sık prenatal nedenler kortikal displaziler, nörokutanöz hastalıklar, serebral malformasyonlar ve metabolik bozukluklardır (7). Singhi ve Ray (9) Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada hastaların %26'sında prenatal risk faktörlerinin, yarısından fazlasında ise perinatal asfiksi, yenidoğan nöbetleri ve sepsis gibi perinatal risk faktörlerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Ohtahara ve ark.(12)'nin Japonya'da 180 İS'li hastada yaptığı çalışmada ise prenatal risk faktörleri %42.8 ile en sık nedeni oluştururken, bunu sırasıyla %26.7 ile postnatal, %13.9 ile de perinatal risk faktörleri izlemekteydi. Çalışmamızda hastaların %30'unda prenatal, %62'sinde natal ve %66'sında postnatal risk faktörü saptandı. En sık görülen prenatal risk faktörleri: abortus imminens,

preeklampsi ve hiperemezis idi. En sık görülen natal risk faktörleri: hipoksik/travmatik doğum, prematürite ve SGA doğum öyküsü idi. En sık görülen postnatal risk faktörleri: yenidoğan yoğun bakım servisinde yatma, yenidoğan döneminde konvülsiyon geçirme, ve yenidoğan döneminde hipoglisemi idi. İnfantil spazm gelişen hastalarda yenidoğan döneminde semptomatik hipoglisemi bildirilmektedir (76,97). Çalışmamızda yenidoğan döneminde hipoglisemi sıklığı %24.2 idi. Yenidoğan döneminde konvülsiyon geçirenlerde epilepsi gelişme riski normal popülasyona göre 40 kat, İS gelişme riski ise 100 kat arttığı bildirilmektedir (98).

Riikonen ve ark.(53)'nın Finlandiya'da 1960 ile 1991 yılları arasında İS'li hastalarda yaptığı araştırmada SGA bebeklerde İS gelişme riskinin preterm AGA bebeklere göre daha yüksek olduğu bildirmişler, aynı araştırmacının daha sonraki araştırmasında yenidoğan döneminde hipoglisemisi öyküsü olan ve İS gelişen SGA'lı hasta sayısında belirgin azalma olduğunu bildirmiştir (97). Çalışmamızda hastaların %14'ünde preterm ve %11.4'ünde ise SGA doğum öyküsü vardı. SGA ve prematüre bebekler de perinatal ensefalopati, hipoglisemi riski artmaktadır.

Tuberoskleroz İS'in genetik olarak tanımlanmış olan en önemli nedenleri arasında bulunmaktadır. Aicardi sendromu, Miller-Dieker sendromu (tip 1 lizensefali), ve PEHO (ilerleyici ensefalopati, hipsaritmi, optik atrofi) İS ile ilişkili diğer genetik geçişli sendromlardır (61). Çalışmamızda tuberoskleroz tanısı alan bir hastamızın annesi ve birinde epilepsi olan iki kardeşi de tuberoskleroz tanısı almıştı. İnfantil spazm nadir olarak tek gen geçişli metabolik bozukluklara bağlı ortaya çıkabilir (61). İnfantil spazm'ın tekrarlama riski kardeşlerde %1.5, birinci dereceden akrabalarda ise %0.7 olarak bildirilmektedir (99). Bazı ailelerde tekrarlama riski %4-5'lere çıkabilir (61,100,101). Ailesel İdiyopatik West sendromu olarak tanımlanan olgular bildirilmiştir (102). Bizim çalışmamızda ise aynı ailede birden fazla İS öyküsü olan hastamız yoktu. Bazı kalıtsal faktörlerin idiyopatik İS'li hastalarda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (61). Çalışmamızda hastaların yaklaşık olarak beşte birinde anne-baba arasında akrabalık vardı, bu durum özellikle otozomal resesif olarak kalıtılan risk faktörleri için önemli olabilir. İnfantil

spazmlı hastalarda yapılan bir çalışmada ailede epilepsi öyküsü oranı %40 olarak bildirilmiştir (103). Çalışmamızda ailede epilepsi öyküsü %14.9, febril konvülziyon öyküsü ise %6.0 idi.

Süt ocukluğu döneminde tek başına spazmların veya EEG'de hipsaritmi bulgusunun olması İS dışı nedenlerle de ortaya çıkabilir. İnfantil spazm ile ilgili çalışmaların önemli bir kısmında hipsaritmi tanı kriteri olarak alındığından klinik olarak spazmı olup EEG'de hipsaritmi paterni gözlenmeyen hastalar ile ilgili veriler yeterli değildir (5,104). Rutin EEG'de hipsaritmi ve klinik olarak spazmların saptanamadığı durumlarda tanı için uzun süreli video EEG monitorizasyon yapılması önerilmektedir (5). Bizim alışmamızda ise hastaların %1.0'inde EEG normaldi, tanı tipik İS nöbetleri ve psikomotor gerilik olması ile tanı konmuştu.

İnfantil spazm nöbetleri hastaların çoğunda 3 yaşından önce ortaya çıkar Sıklıkla yaşamın ilk 4-8 aylarında başlar ve en yüksek düzeye 6. Ayda çıkar (5). Çalışmamızda İS başlangıç yaşı hastaların %67.9'unda 3 ay ile 12 ay arasında idi. Lombroso (105)'nun 277 vakadan oluşan serisinde İS başlangıç yaşı 12 ayın üzerinde olan vakaların oranı % 10 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise İS nöbetleri 12 aydan sonra başlayan hasta oranı %14.7 idi.

Spazmların tipik olduğu durumlarda İS tanısı kolay olmakla birlikte, İS'in başlangıç döneminde görülebilen az sayıdaki anlık baş dūřmeleri ve ekstremitte sıçramaları gözden kaçabilmektedir. Bir seride İS tanısının spazmlar başladıktan ortalama 3.5 ay sonra konuğu bildirilmiştir (106). Çalışmamızda spazmların başlaması ile İS tanısı arasındaki süre ortalama 2 ay, İS tanısı ile ACTH tedavisi başlangıç arasındaki süre ise ortalama 2 ay idi. İnfantil spazm tanısı alan hastaların büyük bir kısmında tedaviye hemen başlanmıştı. Spazm başlangıç ile İS tanısı arasında ortalama 2 aylık gecikmenin olması geç başvuru ve EEG'de hipsaritminin sonradan ortaya çıkmasına bağlı olabilir. İnfantil spazmlı hastalarımızda AEİ ve ACTH başlangıç süreleri arasındaki fark İS tanısı alan hastalarımızın dış merkezlerde AEİ başlanarak gelmesi, yan etki riski veya birlikte enfeksiyonların eşlik etmesi gibi nedenlerle ACTH'dan önce AEİ tedavisinin

başlanması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda hastaların %57.3'ü ACTH tedavisinden önce AEİ kullanmakta idi.

İnfanıl spazmlı hastalarda başlıca 3 tip spazm tanımlanmıştır. Bunlar; fleksor, ekstansor ve her ikisinin bir arada olduğu mikst tip şeklindedir. Hrachovy ve Frost Jr.(5) İS'lı hastaların poligrafik video monitorizasyonda en sık mikst tip ve sırasıyla fleksor, ekstansor ve asimetrik spazmların görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda en sık fleksor, ekstansor, mikst ve asimetrik tip spazmlar görüldü. Singhi ve Ray (9) 165 İS'lı hastayı kapsayan çalışmalarında asimetrik spazm oranının %2.5 olduğunu, bu hastaların tamamının semptomatik grupta yer aldığını ve serebral görüntüleme ile nöronal migrasyon bozuklukları ve porenselalik kist gibi fokal lezyonların gösterildiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda asimetrik spazmlar %13.8 oranında saptandı ve %93.3'ü semptomatik grupta idi, %86.7'sinin serebral görüntülemesinde kortikal displazi, hemimegalensefali, serebral infarkt gibi fokal lezyonlar vardı.

İnfanıl spazmlı hastalarda yapılan video EEG monitorizasyon çalışmalarında günlük spazm sayıları farklı hastaların 24 saatlik izlemlerinde birkaç ile birkaç yüz arasında değişmektedir (5). Çalışmamızda günlük spazm sayısı en az 2 günde 1, en çok 150 idi.

Gece ve gündüz spazm sayıları yaklaşık olarak aynıdır, tam uykuda nadiren görülür (% 3'ten az) (5). Uykudan uyanma sırasında veya hemen sonrasında sık ortaya çıkar. Çalışmamızda Hrachovy ve ark.(5)'nin çalışmasıyla benzer olarak spazmlar hastaların dörtte üçünde uykudan uyanma sırasında ortaya çıkmaktaydı, %19'unda uykuda ortaya çıkmaktaydı. Spazmların en sık uykudan uyanma sırasında görülmesini Watanabe ve ark. (26) spazmların subklinik olarak REM uykusu sırasında başlamasıyla açıklamışlardır. Spazmlar tek başına görülebilmekle birlikte daha sık olarak kümeler şeklinde ortaya çıkmaktadır, küme şeklinde spazmlar hastaların % 47 ile % 84'ünde bildirilmektedir (5). Çalışmamızda hastaların %31.8'inde tek, %57.9'unda küme ve %10.3'ünde ise tek+küme nöbetleri vardı.

Otonomik değişiklikler (kalp hızında değişkenlikler, siyanoz, solukluk, terleme ve kızarıklık), solunum hızı değişiklikleri, çeşitli sesler çıkarma

(ağlama, gülme, homurtu gibi), hıçkırık, gülümseme, yüz buruşturma, dil ve ağız hareketleri ve gözle ilgili çeşitli bulgular (göz deviasyonu, nistagmus, göz açma ve kapama, pupillalarda dilatasyon ve göz yaşarması) motor spazmlara eşlik edebilmektedir (5). Çalışmamızda hastaların %84.4'ünde motor spazmlara diğer bulgular eşlik etmekte idi. Bu bulgular: hastaların yaklaşık üçte ikisinde anormal göz hareketleri, üçte birinde ise ağlama ve çılgılık atma şeklinde idi.

Hastaların %20-29'unda İS nöbetlerinden önce, İS ile birlikte veya sonrasında farklı nöbet tipleri görülebilmektedir (9,107-109). Çalışmamızda hastaların %46.2'sinde İS öncesi nöbet geçirme öyküsü vardı. En sık nöbet tipleri sırasıyla: fokal motor, jeneralize tonik klonik, tonik, belirsiz ve atonik nöbetler şeklinde idi. Çalışmamızda hastaların %46.8'inde tipik spazmlar dışında: jeneralize tonik klonik, fokal tonik, myoklonik, atonik, baş düşmesi ve göz fiksasyonu şeklinde nöbetler vardı. Hastaların yaklaşık dörtte birinde yenidoğan döneminde nöbet, %6.4'ünde ise febril konvülziyon öyküsü vardı. Bazı hastalarda birden fazla nöbet tipi vardı. İS ile birlikte başka nöbet tiplerinin olması bazen İS tanı ve tedavisinde gecikmeye yol açarak prognozu olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (9). Çalışmamızda böyle bir ilişki saptamadık.

İnfanıl spazm nöbetleri başlamadan önce nöbet geçirme öyküsü olan ve EEG'si çekilen 11 hastanın 4'ünde anormal EEG bulgusu saptanmıştı. Miadında doğan bebeklerde fokal ve ardından multifokal diken deşarjlarının (110), ağır periventriküler lökomalazisi (PVL) olan prematüre bebeklerde ise bilateral parietooksipital bölgede ortaya çıkan *çoklu diken-ve-dalga burstlerinin* (111) hipsaritminin öncül bulguları olabileceği bildirilmiştir. EEG bulgusu olan dört hastadan biri prematüre ve kortikal displazisi vardı, serebral görüntüleme PVL bulgusu ve EEG'de hipsaritmi öncülü olarak tanımlanan bulgular hiçbir hastada yoktu.

Çalışmamızda İS tanısı aldığıında hastaların %82.6'sında nöromotor gelişme geriliği vardı. Singhi ve ark (9). İnfantil spazmlı hastaların %97.6'sında nöromotor gelişim geriliği bildirmişlerdir.

Bizim hastalarımızın %42.9'unda mikrosefali saptanması etiyolojik nedenlere, ACTH tedavisinin beyin parankimine olumsuz etkisine bağlanabilir. Singhi ve Ray (9) İS'lı hastaların dörtte üçünde mikrosefalinin eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Mikrosefali İS'a sıklıkla eşlik eden bir bulgudur, beyin parankiminin İS ortaya çıkmadan önce bile etkilendiğini düşündürmektedir (10, 112). Görme bozukluğu İS'lı hastaların yaklaşık %25'inde bildirilmiştir (9,112), çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte birinde strabismus, %3.2'sinde görme kaybı, yine aynı oranda katarakt, bir hastada ise unilateral mikroftalmi şeklinde göz ve görme sorunları vardı. Çalışmamızda nöromotor gelişim geriliği hastaların dörtte üçünde vardı, en sık görülen diğer nörolojik bulgular: kas tonusu artışı, derin tendon reflekslerinde artış, hemiparezi şeklinde idi. Serebral palsi hastalarımızın %48.9'unda vardı, literatürde %44 ile %66 arasında bildirilmiştir (9,113). Çok düşük doğum ağırlığı serebral palsi için olduğu gibi İS için de risk faktörü olarak kabul edilmektedir (112,114).

İnfantil spazmlı hastaların çoğunda EEG'de klasik veya modifiye hipsaritmi bulgusu görülür (5). Kholin ve ark.(115) 130 İS'lı hastanın %87'sinde, Singhi ve Ray (9) ise 165 İS'lı hastanın %44'ünde EEG'de hipsaritmi bildirmişlerdir. Çalışmamızda İlk EEG tetkiklerinin %63.5'inde klasik, %26'sında modifiye olmak üzere hastaların %89.5'inde hipsaritmi saptadık, verilerimiz Kholin ve ark.(115)'nin çalışması ile uyumluydu. EEG'nin çekildiği uyku evresi, sedasyon uygulanması ve spazmların yoğunluğu gibi nedenler hipsaritmi oluşumunu etkileyebilir (9,116). Çalışmamızda 4 hastada EEG'de asimetri, bunların ikisinde ise hemihipsaritmi vardı. Bu hastaların serebral görüntülemelerinde üçünde kortikal displazi, birinde ise hemimegalensefali şeklinde lokalizasyon gösteren lezyonlar vardı ve bu bulgu yayınlarla benzerlik göstermekteydi (27,28).

Hastalarımızın %75.7'sinin serebral görüntülemesinde patoloji saptanırken, %24.3'ü ise normaldi. Hastalarımızda en sık görülen nöroradyolojik anomaliler kortikal atrofi, periventriküler lökomalazi, ensefalomalazi ve kortikal displazi idi. Serebral MRG'de hastaların yaklaşık üçte birinde kortikal atrofi vardı. Singhi ve Ray (9) İS'lı hastalarda en sık

saptanan nöroradyolojik anomaliler olarak, serebral atrofi, gelişimsel malformasyonlar ve tuber görünümünü bildirmişlerdir. Ülkemizde Aydın ve ark.(117)'nin, yaptığı bir araştırmada İS'lı 143 hastanın nöroradyolojik değerlendirmesinde BBT'de en sık görülen bulgular serebral atrofi, ventriküllerde genişleme ve ensefalomalazi, serebral MRG'de ise serebral malformasyonlar, serebral atrofi ve myelinizasyonda gecikme olarak bildirildi. Serebral MRG fokal kortikal, subkortikal lezyonları ve beyaz cevher lezyonlarını BBT'ye göre daha iyi göstermekte ve İS'lı hastaların motor gelişimlerinin prognozu hakkında daha fazla bilgi vermektedir (118,119). Bizim çalışmamızda da yayınlardaki gibi kortikal atrofi İS'lı hastalarda en sık rastlanan nöroradyolojik bulgular arasında yer almaktadır. Bu durum kortikosteroid tedavisi veya altta yatan etiyoloji ile ilişkili olabilir. Tedaviye bağlı kortikal atrofide BOS alanlarındaki genişlemenin az ve geçici özellikte olduğu, altta yatan etiyolojiye bağlı kortikal atrofide ise BOS alanlarındaki genişlemenin belirgin ve ilerleyici özellikte olduğu düşünülmüştür (120). Pearl ve ark. (121) vigabatrin tedavisi alan 23 İS'lı hastanın 8'inde vigabatrin tedavisine bağlı geri dönüşümlü serebral MRG değişiklikleri bildirmişlerdir.

Hastalarımızın etiyolojik nedenlerinin araştırılmasında EEG ve serebral görüntüleme yöntemleri dışında; idrar ve kan aminoasit analizi, serum laktat, prüvat ve plazma amonyak, Tandem MS, idrarda organik asit, lizozomal tarama tetkikleri, kan biotinidaz aktivitesi, TORCH analizi, BOS incelemesi, kromozom analizi yapıldı. Hastaların 5'inde CMV IgM, birinde HSV tip 1 IgM ve IgG pozitifliği vardı. İdrar kan aminoasit analizi ve Tandem MS birer hastada pozitif olarak saptandı. Bir hastada ise kanda fenilalanin yüksekliği vardı. Serebral görüntülemesinde infarkt saptanan birer hastada Faktör V Leiden ve Protrombin gen mutasyonu heterozigot pozitif olarak bulundu. Bir hastada VEP incelemesi optik atrofi ile uyumlu bulundu.

1980'li yılların başlarında, birçok çalışmada semptomatik etiyoloji yaklaşık %45 ile 60 arasında bildirilmiştir (96,104,105,108). Daha yeni çalışmalarda nörogörüntüleme yöntemleri ve tanı için kullanılan testlerdeki gelişmeler sonucu bu oranın %70 ile 80'lere çıktığı görülmektedir (122-124). Çalışmamızda yayınlardakine benzer şekilde semptomatik İS'lı hastaların

oranı %82.6, idiyopatik İS'lı hastaların oranı ise %17.4 idi (9,122-124). Semptomatik grupta perinatal ensefalopati %54.4, konjenital santral sinir sistemi malformasyonları %18.9, nörokutanöz hastalıklar %7.8, konjenital CMV enfeksiyonları %5.6, serebral infarkt %3.3, metabolik hastalıklar %2.2 oranında saptandı. İnfantil spazmlı hastalarda hipoksik iskemik ensefalopati insidansının %18 ile %80 arasında değiştiği ve önemli bir kısmının intrauterin dönemde oluştuğu düşünülmektedir (17,125). Perinatal dönem ile ilgili nedenler %15 oranında İS ile ilişkili olarak bildirilmiştir (17,125).

İnfantil spazm etiyolojisinde kortikal gelişim ve nöronal migrasyon ile ilgili konjenital santral sinir sistemi malformasyonları epilepsi cerrahisi uygulanan veya otopsi yapılan hastaların patolojik incelemelerinde giderek daha sık bildirilmektedir (17). Çalışmamızda hastaların beşte birinde konjenital santral sinir sistemi malformasyonu saptandı. Tuberoskleroz'un İS'da sıklığı %7-%25 arasında bildirilmektedir (17,96,105,125,126). Roger ve ark.(127) tuberoskleroz ve epilepsi birlikteliği olan hastaların yarısında İS öyküsü olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda 5 (%4.6) hastada tuberoskleroz, birinde nörofibromatozis tip 1 ve birinde Sturge Weber sendromu vardı. Metabolik bozukluklar İS etiyolojisinde sık olarak bildirilmemektedir (17). Fenilketonüri, nonketotik hiperglisinemi, organik asit bozuklukları, mitokondrial hastalıklar, Menkes hastalığı, pridoksin bağımlılığı, biotinidaz eksikliği, konjenital glikozilasyon defektleri, 3-fosfat-gliserat dehidrogenaz gibi metabolik hastalıkların İS ile ilişkisi bildirilmiştir (17). Çalışmamızda birer hastada fenilketonüri ve biotinidaz eksikliği saptandı. İki hastamızda da tanı geç konulmuştu. Çalışmamızda yenidoğan dönemi ile ilgili kernikterus %4.4, sepsis, hipoglisemi ve hipoksi %3.3'er hastada; yenidoğan döneminden sonra görülen santral sinir sistemi enfeksiyonları %4.4, travmatik beyin hasarı ise %2.2 hastada saptandı. Edinsel beyin hasarı İS'lı hastaların %8 ile %14'ünde bildirilmektedir (17). Yaygın beyin hasarına yol açan inflamatuvar (Herpes simplex), travmatik (subdural hematoma), anoksik veya iskemik olaylar İS'a neden olabilir (17).

İnfantil spazm tedavisinde çok sayıda ilaç kullanılmaktadır (128). İnfantil spazm tedavisinde steroidler öncelikli tedavi seçenekleri arasındadır



(5). Tuberosklerozlu İS hastalarında ilk tedavi seçeneği olarak kullanılan vigabatrin retinopatiye neden olduğu için sınırlı olarak önerilmektedir. Tedavide etkili diğer ilaçlar valproik asit ve nitrazepam'dır. Dirençli nöbetleri olan hastalarda lamotrijin, topiramet, zonisamid, levetirasetam, ketojenik diyet, B6 vitamini, ve immunglobulin tedavileri uygulanmaktadır (128-130). Çalışmamızda İlk tedavi seçeneği olarak tek başına ACTH verilmesiyle nöbetleri kesilen hasta sayısı, İlk tedavi seçeneği olarak tek başına AEİ verilmesiyle nöbetleri kesilen hasta sayısından anlamlı olarak daha fazla idi. Çalışmamızda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılan AEİ'lar; fenobarbital, sodyum valproat, klonazepam, vigabatrin, karbamezapin, difenilhidantoin ve okskarbazepin idi, bazı hastalarda birden fazla ilaç birlikte kullanılmıştı. Ayrıca üç hastada AEİ'la birlikte oral B 6 vitamini verilmişti. Lux ve ark.(131) 107 İS'lı hastayı kapsayan sentetik ACTH veya prednizolondan oluşan hormonal tedavi ile vigabatrin tedavisininin 14. gündeki etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, ACTH verilen hastaların %76'sında, prednizolon verilen hastaların %70'inde, vigabatrin verilen hastaların ise %54'ünde nöbetlerin kesildiğini bildirmişler, tedavinin başlangıcında İS nöbetlerinin kontrol altına alınmasında ACTH ve prednizolon'un etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ACTH tedavisi alan hastaların %67.1'inde nöbetlerin tedavinin başlangıcında kesilmişti. Ancak hastaların %70.5'inde nöbetlerin tekrarladığı saptandı.

İnfanıl spazmlı hastaların tedavisinde ACTH ilk tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. ACTH tedavisine bağlı çeşitli yan etkiler görülebilir. Riikonen ve Donner (132) ACTH'ya bağlı gelişen yan etki oranını %37, mortalite oranını ise %4.9 olarak bildirmişlerdir. En sık görülen yan etkiler enfeksiyon, hipertansiyon, osteoporoz ve elektrolit dengesizliğiydi. Çalışmamızda ACTH tedavisi uygulanan hastaların %92.1'inde yan etki gelişti. En sık görülen yan etkiler: aşırı huzursuzluk, enfeksiyon ve cushingoid yüz görünümü (her biri %52.9) ve hipertansiyon (%21.4) idi. Ohya ve ark. (133) ACTH tedavisinden hemen sonra, ayrıca bir ve üç ay sonra lenfosit ve CD4<sup>+</sup> T hücre sayılarında belirgin bir azalma olduğunu, daha sonra tedricen yükseldiğini bildirmişlerdir. Yan etkilerin genellikle doza bağlı ortaya çıktığı

düşünülmektedir (133). Çalışmamızda yan etki oranının literatürde bildirilenden daha yüksek olması, yan etkilerin yakın takibi ACTH dozu ve sentetik ACTH kullanımı ile ilişkili olabilir. ACTH'ın İS'da daha düşük dozlarda da etkili olduğunun gösterilmesi, ACTH'ın İS tedavisinde daha düşük dozlarda kullanımını ve yan etki sıklığında azalmayı sağlayabilir.

İnfanıl spazmlı hastalarda prognoz büyük ölçüde altta yatan patolojik nedene bağlıdır (17). Mortalite %5 ile 31 arasında bildirilmektedir (17,124). Çalışmamızda iki hasta eksitus oldu. Koo ve ark.(124) idiyopatik İS'lı hastaların %23.5'inde, semptomatik İS'lı hastaların ise %75.0'inde nörolojik sekel bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise idiyopatik İS'lı hastaların %45.4'ünde, semptomatik İS'lı hastaların ise %94.4'ünde nörolojik sekel saptandı.

İnfanıl spazmlı hastalarda mikrosefali ile prognoz arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Singhi ve Ray (9) mikrosefali ile nöbetlerin sonlanması ve gelişimsel seyir arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda İS tanısı sırasında veya son kontrolde mikrosefalisi olan hastalarda genel prognoz anlamlı olarak daha kötüydü. Yapısal serebral anomalilerin prognozu belirgin olarak olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (13). Benzer çalışmalardaki gibi çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak serebral görüntüleme patolojik bulgusu olan hastalarda prognoz anlamlı olarak daha kötüydü. ACTH tedavisi sonrası nöbetleri kesilen hastaların tedavi yanıtları ve bilişsel fonksiyonlarında düzelmenin daha fazla olduğu bildirilmiştir (13). Çalışmamızda da ACTH tedavisi sonrası nöbetleri yeniden tekrarlayan hastalarda prognoz daha kötü bulundu. İdiyopatik İS'lı hastalarda nöbetlerin kesilmesi ve %80'ine yakın bir kısmında gelişimin normal veya normale yakın bir düzeyde olması beklenirken (13), bir çalışmada (63) semptomatik İS'lı hastaların %50'sinde nöbetlerin kesildiği ve yaklaşık %20'sinde normal gelişim olduğu bildirilmiştir. Down sendromlu (134-136), nörofibromatozis tip 1'li (134), periventriküler lökomalazili prematüre bebekler (137) ve yenidoğan döneminde hipoglisemisi (80) olan hastalarda prognozun göreceli olarak daha iyi olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da semptomatik İS'ı olan hastalarımızın prognozu daha kötüydü.

Çalışmamızda en az 12 ay, ortalama 28.1 ay süre ile izlenen 65 hastanın %58.5'inde dirençli epilepsi gelişti, hastaların %24.6'sında nöbetler AEİ ile kontrol altına alındı, %16.9'sının ise nöbetleri sonlandı. Partikian ve Mitchell (138) en az 12 ay izledikleri 159 İS'li hastanın, %53.2'sinde dirençli epilepsi geliştiğini, %25.7'sinde nöbetlerin AEİ ile kontrol altına alındığını, %21.1'inde ise nöbetler sonlandığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ilk başlanan AEİ ya da ACTH tedavisine yanıt vermeyen, ACTH tedavisi sonrası nöbetleri yeniden tekrarlayan hastalarımızda epilepsi prognozu daha kötüydü. Singhi ve Ray (9) İS tedavisi ile nöromotor gelişiminde düzelmeye olan hastalarda nöbet kontrolünün anlamlı olarak daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda ACTH tedavisi sonrası nöromotor gelişiminde iyileşme olan hastalarda epilepsi prognozu daha iyi idi. Çalışmamızda ayrıca nöbetleri sonlanan hastalar, dirençli epilepsisi olan ve/veya nöbetleri AEİ tedavisi ile kontrol altında olan hastalara göre ACTH tedavisinden sonra daha uzun süre nöbetsiz kalmışlardı.

Singhi ve Ray (9) 165 İS'lı hastanın 77'sinde (%46.7) serebral palsi, Hadjipanayis ve ark.(139) ise serebral palsili hastaların %15'inden fazlasında İS bildirmişlerdir. En sık görülen SP tipi her iki çalışmada da spastik kuadriparezi idi. Çalışmamızda en az bir yıl izlenen İS'lı hastaların %55.4'ünde motor bozukluk, %48.9'unda ise serebral palsi (SP) saptandı, SP'li hastaların %72.2'si spastik kuadriparezi tipinde idi. Kulak ve ark.(140) SP'li hastalarda İS'in en sık görülen nöbet tipleri arasında yer aldığını, SP'li hastalarda epilepsi gelişme riskleri arasında yaşamın ilk yılında nöbet geçirme, ciddi SP ve BBT bulgularının varlığını bildirmişlerdir. Özellikle mental retardasyonun eşlik ettiği SP'li hastalarda epilepsi riskinin arttığı bildirilmektedir (141). Semptomatik İS'lı hastalarımızın %44.4'ünde epilepsi, mental retardasyon ve motor bozukluk birlikte bulunmaktaydı. Pre-veya perinatal hipoksik-iskemik beyin hasarı sırasında oluşan fokal ve multifokal iskemik beyin hasarları, selektif nöronal nekroz ve parasagittal serebral hasar gibi nöropatolojik durumlar hem epilepsi, hem de SP gelişimini açıklayabilir.

Çalışmamızda İS öncesi nöromotor gelişimi geri olan, son kontrolde mikrosefalisi olan, serebral görüntülemesinde patolojik bulgusu olan, ACTH tedavisi sonrası nöbetleri yeniden tekrarlayan ve semptomatik İS'lı hastalarda motor bozukluk gelişme riski daha fazla bulundu. Motor bozukluk gelişen hastalarımızın nöbet başlangıç yaşları ortalaması, motor bozukluk gelişmeyen hastalarımızdan anlamlı olarak daha küçüktü.

Steffenburg ve ark.(142) mental retardasyon ve epilepsi birlikteliği olan 98 çocuğun 12'sinde İS bildirmişlerdir. Steffenburg ve ark.(142) İS varlığını kötü prognoz kriteri olarak belirlemişler, ilk nöbet başlama yaşını ağır mental retardasyonlu hastalarda 0.8 yıl, hafif mental retardasyonlu hastalarda ise 3.1 yıl olarak bildirmişlerdir. Partikian ve Mitchell (138) semptomatik İS'lı hastaların %91.2'sinde, idiyopatik İS'lı hastaların ise %78.6'sında mental retardasyon bildirmişlerdir. Çalışmamızda semptomatik İS'lı hastaların %94.4'ünde, idiyopatik İS'lı hastaların ise %36.4'ünde mental retardasyon vardı. Bir çalışmada mental gelişimde iyileşme ile nöbetlerin kontrol altına alınması arasında bir ilişki bildirilmiştir (9). Aynı çalışmada İS öncesi nöromotor gelişim durumu, mikrosefali, serebral palsi tipi ile nöromotor gelişimin düzelmesi arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (9). Çalışmamızda İS öncesi nöromotor gelişimi geri olan, İS tanısı sırasında veya son kontrolde mikrosefalisi olan, serebral görüntülemesinde patolojik bulgusu olan, ACTH tedavisi sonrası nöbetleri yeniden tekrarlayan, serebral palsili ve semptomatik İS'lı hastalarda mental gelişim geriliği riski anlamlı olarak daha fazla bulundu.

Hasta populasyon özellikleri ve izlem süresine göre değişmekle birlikte İS'lı hastaların %20 ile %50'sinde LGS geliştiği; LGS gelişen hastaların ise yaklaşık %70-80'inde İS öyküsü bulunmadığı bildirilmiştir. (84,143-145) Çalışmamızda en az 12 ay süre ile izlenen 65 hastanın %26.2'sinde, dirençli epilepsi gelişen hastaların ise %44.7'sinde LGS gelişti. Bu bulgular literatür ile uyumlu idi. You ve ark.(143) 98 İS'lı hastayı en az 3 yıl süreyle izledikleri hastaların %49'unda LGS geliştiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda semptomatik İS'lı hasta oranı %82.6 idi. İnfantil spazmlı hastalarda ketojenik diyet uygulanması, tedavide prednizolon ve/veya ACTH kullanılmasının LGS

gelişme riskini azalttığı, İS'in ortaya çıkış yaşı ve etiyolojisinin LGS gelişimini etkilemediği bildirilmiştir (143). Çalışmamızda hiçbir hastaya ketojenik diyet verilmedi. İnfantil spazmlı hastalarda; ACTH tedavisi sonrası nöbetsiz kalma süresinin kısa olması ve nöbetlerin tekrarlaması, ilk başlanan tedavi ile nöbetlerin sonlanmaması LGS gelişimi açısından çalışmamızdaki risk faktörleri idi.

Riikonen (146) İnfantil spazmlı hastaların %28'inde psikiyatrik bozukluk bulunduğunu, otizm ve hiperkinetik sendrom oranlarının benzer olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen 41 İS'li hastanın %39.0'unda otistik bulgular, %26.8'inde davranış bozukluğu (saldırganlık, kendine zarar verme gibi), %4.9'unda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, %7.3'ünde ise hiperkinetik sendrom saptandı. Otistik bulguları olan hastaların %93.8'ine mental retardasyon, %87.5'ine dirençli epilepsi, %50.0'sine ağır motor bozukluk, %37.5'ine ise LGS eşlik etmekte idi.

İnfantil spazmlı hastaların üçte biri ile yarısında işitme ve görme sorunları bildirilmiştir (17). Çalışmamızda işitme sorunu 6 hastanın birinde, görme sorunları ise 37 hastanın 20'sinde saptandı.

Sonuç olarak, İS sadece dirençli nöbetler değil, aynı zamanda hastaların mental, motor, psikolojik ve duyuşal gelişimini de etkileyerek ağır nörolojik sekellere neden olabilmekte ve fatal sonlanabilmektedir. Çalışmamızda İS etiyolojisinde perinatal nedenler sık bulundu. Çalışmamızda, İS öncesi ya da tedavi sonrası nöromotor gelişim geriliği ya da mental retardasyon olması, nöbet başlama yaşının küçük olması, İS öncesi ve tedavi sonrası izlemde mikrosefali saptanması, serebral görüntülemelerde patolojik bulgu olması, semptomatik İS, ilk başlanan tedaviye veya ACTH tedavisine yanıt alınamaması, ACTH tedavisi sonrası nöbetsiz kalınan süresinin kısa olması ve serebral palsy gelişmesi kötü prognozu gösteriyordu. İnfantil spazm nöbetleri gelişmekte olan santral sinir sisteminde daha fazla zedelenmeye neden olabilmekte ve tedavi ile psikomotor gerileme azaltılabilmektedir. Bu nedenle erken tanı, uygun ve yeterli tedavi etiyolojije göre prognoza olumlu katkıda bulunabilir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda temmuz 1984-Aralık 2009 tarihleri arasında "İnfanıl Spazm" tanısı ile izlenen 109 hastanın demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi yanıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmada saptanan sonuçlar aşağıda sunuldu.

1. Çalışmamızda erkek/kız oranı: 1.2/1 bulundu.
2. Ortalama başvuru yaşı  $10.1 \pm 15.4$  ay (median: 5.6 ay) idi
3. Hastaların %30.0'unda prenatal; %62.0'sinde natal ve %66.0'sında postnatal risk faktörü saptandı (n=100).
4. Hastaların gestasyonel yaşları, %81.3'ü term, %14.0'ü preterm, %4.7'si postterm şeklinde idi (n=107).
5. Hastaların doğum haftasına göre vücut ağırlığı %71.9'u AGA, %14.6'sı SGA, %13.5'i LGA idi (n=89).
6. Anne yaş ortalaması:  $26.3 \pm 5.2$  yıl, baba yaş ortalaması ise  $29.9 \pm 5.9$  yıl idi.
7. Soygeçmişleri değerlendirildiğinde, 91 hastanın %22.0'sinde anne-baba akrabalığı, 88 hastanın %21.6'sında ailede nörolojik hastalık öyküsü, 87 hastanın %14.9'unda ailede epilepsi öyküsü, 102 hastanın %9.8'inde annede abortus öyküsü, 67 hastanın %6.0'sında ailede febril konvulziyon öyküsü, 102 hastanın %4.0'ünde ailede intrauterin fetal ölüm öyküsü, 90 hastanın %3.3'ünde ise kardeş ölüm öyküsü vardı.
8. Hastaların %85.3'ünde nöbetler 12. aydan önce, 14.7'sinde 12. aydan sonra başlamıştı. Nöbet başlangıç yaş ortalaması  $6.8 \pm 4.9$  ay idi. En erken nöbet başlangıç yaşı 3 gün, en geç ise 24 ay idi.
9. İnfantil spazm tanı alma yaşı ortalama  $11.0 \pm 8.4$  ay idi. En küçük tanı alan hasta 6 günlük, en büyük tanı alan hasta ise 52 aylık idi. Spazmların başlaması ile İS tanısı arasındaki süre ortalama 2.0 ay idi (0.0-28.0 ay).

İnfanıl spazm tanısı ile tedavi başlangıcı arasındaki süre ortalama  $1.9 \pm 3.8$  ay bulundu (median:0.0; 0.0-17.9 ay). İnfanıl spazm tanısı ile ACTH tedavisi başlangıcı arasındaki süre ortalama 2.0 ay (0.0-28.0 ay) bulundu.

10. Hastalarda en sık fleksor tip (%51.4) nöbet görüldü, ekstansor ve mikst tip diğer sık görülen nöbet tipleri idi.
11. Hastaların %31.8'inde (34/107) tek, %57.9'unda (62/107) küme ve %10.3'ünde (11/107) ise tek+küme nöbetleri şeklinde idi.
12. Spazm sayısı en az 2 günde 1, en çok 150/gün idi.
13. Nöbetler en sık uyanırken (%75.0) ve uykuya dalarken (%25.0) ortaya çıkıyordu.
14. Hastaların %84.4'ünde tipik İS nöbetlerine diğer bulgular eşlik etmekte idi.
15. İnfanıl spazm nöbetlerine en sık anormal göz hareketleri, ağlama ve çığlık atma eşlik ediyordu.
16. Hastaların %46.2'sinde (42/91) İS nöbetleri başlamadan önce nöbet geçirme öyküsü vardı.
17. İnfanıl spazm tanısı alan hastaların %46.8'inde (51/109) tipik spazmlar dışında başka nöbet tipleri de vardı.
18. İnfanıl spazmlı hastalarda spazmlar dışında en çok jeneralize tonik klonik, fokal tonik, myoklonik ve atonik nöbetler vardı.
19. Hastaların %25.7'sinde yenidoğan döneminde nöbet, % 6.4'ünde ise febril konvülziyon öyküsü vardı.
20. İnfanıl spazm tanısı konan hastaların %77.4'ünde (82/106) nöromotor gelişme geriliği vardı

21. Hastalarda en sık görülen fizik muayene bulguları mikrosefali, strabismus, ciltte hipo/hiperpigmente cilt lezyonları ve fasiyal dismorfizm idi.
22. Hastalarda en sık görülen nörolojik muayene bulguları ise nöromotor gelişme geriliği, hipertoni ve derin tendon reflekslerinde artış idi.
23. İnfantil spazm tanısı aldığıında hastaların % 42.9'unda (27/63) mikrosefali var iken, son kontrollerde bu oran %58.7 (37/63) olarak saptandı (**p<0.001**).
24. Hastaların %63.5'inde EEG'de klasik hipsaritmi, %26.0'sında modifiye hipsaritmi vardı.
25. Hastaların 103'üne en az bir kez serebral görüntüleme çalışması yapıldı. Bunların 78 (%75.7)'inde patoloji saptanırken, 25 (%24.3)'i ise normal olarak değerlendirilmişti.
26. BBT çekilen hastaların %21.2'si normal idi, en sık görülen bulgular; kortikal atrofi, corpus callosum anomalisi idi.
27. Serebral MRG hastaların %22.8'inde normal idi, en sık görülen bulgular; kortikal atrofi, periventriküler lökomalazi, ensefalomalazi ve kortikal displazi idi.
28. Laboratuvar tetkiklerinde, idrar kan aminoasit analizi ve Tandem MS birer hastada pozitif olarak saptandı. Bir hastada kanda fenilalanin yüksekliği vardı. Hastaların 5'inde CMV IgM, birinde HSV tip 1 IgM ve IgG değerleri pozitif bulundu. Kromozom analizi çalışılan 7 hastanın tamamında normal olarak değerlendirildi. Birer hastada Faktör V Leiden ve Protrombin gen mutasyonu heterozigot pozitif olarak bulundu. Bir hastada EMG'de ileti bozukluğu saptandı. Bir hastada VEP incelemesi optik atrofi ile uyumlu bulundu.
29. İnfantil spazm etiyolojisi; 90 (%82.6) hastada semptomatik, 19 (%17.4) hastada ise idiyopatik olarak değerlendirildi.



30. Semptomatik grupta yer alan hastalarda görülen en sık etiyolojik nedenler; perinatal ensefalopati (%54.4), konjenital santral sinir sistemi malformasyonları (%18.9), nörokutanöz hastalıklar (5 hastada tuberoskleroz, birer hastada NF1 ve Sturge Weber sendromu) ve konjenital CMV enfeksiyonu (%5.6) idi.
31. Semptomatik ve idiyopatik İS'lı hastalar arasında nöbet tipi ve EEG bulguları açısından istatistiksel fark yoktu (her ikisi için  $p>0.05$ ).
32. ACTH tedavisi alan hastaların %67.1'inde tedaviye yanıt alınırken, %32.9'unda nöbetler dirençli hale geldi.
33. ACTH tedavisi başlanmadan önce hastaların %57.3'ü AEİ kullanmakta idi.
34. Hastaların %75.2'sinin tek olarak veya diğer AEİ'lar ile birlikte ACTH tedavisi aldığı saptandı. ACTH tedavisi alan hastaların %67.1'inde tedaviye yanıt alındı, bu hastaların %70.5'inde nöbetlerin tekrarladığı saptandı.
35. ACTH tedavisi uygulanan hastaların %92.1'inde yan etkiler gelişti.
36. ACTH tedavisine bağlı gelişen yan etkilerden en sık görülenler; aşırı huzursuzluk, enfeksiyon, cushingoid yüz görünümü ve hipertansiyon idi.
37. İlk tedavi seçeneği olarak tek başına ACTH veya AEİ kullanımı ile nöbetlerin kesilmesi karşılaştırıldığında, ACTH kullanan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.04$ ).
38. ACTH tedavisi sırasında hastaların %62.5'inin nöbetleri ilk üç dozda, %26.8'inin 4 ile 10. dozlar arasında, %10.7'sinin ise 11 ile 24. dozlar arasında kesildiği görüldü.
39. ACTH tedavisine klinik yanıt bakımından idiyopatik ve semptomatik İS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

40. ACTH tedavisi alan hastaların %60.1'inde EEG bulgularında ortalama 1.2 ay sonra düzelme saptandı.
41. ACTH tedavisi sonrası %71.6'ünde etrafa ilgide artış ve nöromotor gelişimlerinde olumlu değişiklikler gözlemlendi.
42. ACTH tedavisi sonrasında nöbetlerin tekrarı bakımından idiyopatik ve semptomatik İS'lı hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

#### **En az bir yıl süre ile izlenen hastalarda izlem ve prognoz**

43. Hastaların izlem süresi 1.0 ile 306.9 ay (median:28.1 ay) arasında idi, bunlardan 65 (%59.6)'i en az bir yıl süre ile izlendi, 44 (40.4)'ünün ise; izlemden çıkma, tanı süresinin bir yıldan az olması, iki hasta ise eksitus olmaları nedeniyle izlem süreleri daha kısa idi.
44. İzlenen 65 hastanın 9'u (%13.8) normal olarak değerlendirildi, 56 (%86.2) hastada ise çeşitli nörolojik sekeller saptandı.
45. Dirençli epilepsi 65 hastanın 38'inde (%58.5) gelişti, 16 (%24.6) hastanın nöbetleri AEİ ile kontrol altında, 11 (%16.9) hastanın ise nöbetleri sonlanmıştı. Hastaların 15'inde (%23.4) LGS gelişti.
46. İnfantil spazm tanısı ile ACTH tedavisinin başlangıcı arasındaki süre, prognoz (genel, epilepsi, motor ve mental gelişim geriliği ve LGS gelişim riskleri açısından) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı (**her biri için  $p>0.05$** ).
47. Denver II Gelişim Testi ve WISC-R testleri 65 hastaya uygulanmıştı, 55'i (%84.6) yaşitlarından geri olarak saptandı.
48. Motor bozukluk 36 (%55.4) hastada (n=65); serebral palsi (SP) 22 (%48.9) hastada saptandı (n=45).
49. Serebral palsi saptanan hastaların 18'i spastik, 4'ü mikst tipte idi. Spastik tip SP'li hastaların 13'ünde (%72.2) kuadriparezi, 4'ünde (%22.2) hemiparezi, birinde (%5.6) dipleji şeklinde motor bozukluk vardı.

50. Otistik bulgular 16 (%39.0), davranış bozukluğu (saldırganlık, kendine zarar verme gibi) 11 (%26.8), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu iki (%4.9), hiperkinetik sendrom ise üç (%5.6) hastada saptandı (n=41).
51. Görme sorunları 20 hastada (n=37), işitme sorunu bir hastada (n=6) saptandı.
52. İdiopatik grupta yer alan 11 hastadan 6'sının (%54.6) nöbetleri sonlanmıştı, motor bozukluk veya mental/nöromotor gelişim geriliği yoktu. Bir hastada (%9.1) epilepsi, bir hastada (%9.1) mental retardasyon, bir hastada (%9.1) epilepsi ve mental retardasyon, iki hastada ise (%18.2) epilepsi, mental retardasyon ve motor bozukluk vardı.
53. Semptomatik grupta yer alan 54 hastadan üçünün (%5.6) nöbetleri sonlanmıştı, motor bozukluk veya mental/nöromotor gelişim geriliği yoktu. Altı hastada (%11.1) mental retardasyon, 10 hastada (%18.5) mental retardasyon ve motor bozukluk, 11 hastada (%20.4) mental retardasyon ve epilepsi, 24 hastada ise (%44.4) epilepsi, mental retardasyon ve motor bozukluk vardı.
54. Lennox Gastaut Sendromu (LGS) gelişme yaşı ortalama  $4.1 \pm 1.7$  yıl (1.3-7.2 yıl, median:4.1 yıl) idi.
55. Hastaların 57'sinde ACTH tedavisine başladıktan ortalama 1.3 ay (0.2-59.0 ay) sonra EEG bulgularında düzelme saptandı.
56. İnfantil spazm tanısı sırasında veya son kontrolde mikrosefalisi olan (**sırasıyla  $p=0.008$ ,  $p=0.03$** ), serebral görüntüleme patolojik bulgusu olan ( **$p=0.003$** ), ACTH tedavisi sonrası nöbetleri yeniden tekrarlayan ( **$p=0.007$** ) ve semptomatik İS ( **$p<0.001$** ) olan hastalarda **genel prognoz kötü** idi.
57. İlk başlanan AEİ ya da ACTH tedavisine yanıt vermeyen ( **$p=0.03$** ), ACTH tedavisi sonrasında nöbetleri yeniden tekrarlayan ( **$<0.001$** ) ve nöromotor gelişiminde iyileşme olmayan ( **$p=0.03$** ) hastalarda **epilepsi prognozu kötü** idi.

58. ACTH tedavisi sonrası nöbetsiz kalma süresi, dirençli epilepsi ve/veya nöbetleri AEİ tedavisi ile kontrol altında olan hastalarda ortalama 3.0 ay (0.0-40.0 ay) (n=21) iken, nöbetleri sonlanan hastalarda ortalama 12.0 ay (0.4-110.3 ay) (n=20) idi (**p=0.01**).
59. Motor bozukluk gelişen hastalarda nöbetlerin başlama yaşı ortalama 5.8 ay (0.3-18.0 ay) (n=36) iken, gelişmeyen hastalarda ortalama 7.0 ay (0.1-24.0 ay) (n=29) idi (**p<0.05**).
60. İnfantil spazm öncesi nöromotor gelişimi geri olan (**p=0.02**), son kontrolde mikrosefalisi olan (**p=0.03**), serebral görüntülemesinde patolojik bulgusu olan (**p=0.001**), ACTH tedavisi sonrası nöbetleri yeniden tekrarlayan (**p<0.001**) ve semptomatik İS'lı (**p<0.01**) hastalarda **motor bozukluk gelişme riski** daha fazla bulundu.
61. İnfantil spazm öncesi nöromotor gelişimi geri olan (**p=0.03**), İS tanısı sırasında veya son kontrolde mikrosefalisi olan (**sırasıyla p=0.004, p=0.01**), serebral görüntülemesinde patolojik bulgusu olan (**p=0.001**), ACTH tedavisi sonrası nöbetleri yeniden tekrarlayan (**p=0.02**), serebral palsili (**<0.001**) ve semptomatik İS'lı (**p<0.001**) hastalarda **mental gelişim geriliği riski** daha fazla bulundu.
62. ACTH tedavisi sonrası nöbetsiz kalma süresi LGS gelişen hastalarda ortalama 2.5 ay (0.0-8.0) (n=8) iken, LGS gelişmeyen hastalarda ortalama 6.0 ay (0.4-110.3 ay) (n=33) idi (**p=0.04**).
63. İlk başlanan tedavi ile nöbetleri sonlanan 48 hastanın %16.7'sinde LGS gelişirken, sonlanmayan 15 hastanın %46.7'sinde LGS gelişti (**p=0.03**).
64. ACTH tedavisi sonrası nöbetleri tekrarlayan 43 hastanın %25.6'sında LGS gelişirken, tekrarlamayan 18 hastanın hiçbirinde LGS gelişmedi (**p=0.03**).

## KAYNAKLAR

1. Commission on the Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for the revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*.1989;30:389–99.
2. Carmant L. Infantile spasms: West syndrome. *Arch Neurol*.2002;59: 317-8.
3. Fukuyama Y. History of clinical identification of West syndrome—in quest after the classic. *Brain Dev*. 2001;23:779–87.
4. Hrachovy RA. West's syndrome (infantile spasms). Clinical description and diagnosis. *Adv Exp Med Biol*. 2002;497:33–50.
5. 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*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Demos;2008.p.249-68.
6. Dulac O. What is West syndrome?. *Brain Dev*.2001;23:447–52.
7. Galicchio S, Cersimo R, Caraballo R, Yopez I, Medina C, Fejerman N. Cerebral magnetic resonance study in the study of West syndrome. *Rev Neurol*.1999;28:685–7.
8. Vinters HV. Histopathology of brain tissue from patients with infantile spasms. *Int Rev Neurobiol*.2002;49:63–76.
9. Singhi P, Ray M. Profile of west syndrome in North Indian children. *Brain Dev*.2005;27:135-140.
10. Kalra V, Gulati S, Pandey RM, Menon S. West syndrome and other infantile epileptic encephalopathies—Indian hospital experience. *Brain Dev*.2002;24:130–9.
11. Anandam R. Clinical and electroencephalographic study of infantile spasms. *Indian J Pediatr*.1983;50:515–8.

12. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Yoshinaga H, Sato M. Prenatal etiologies of West syndrome. *Epilepsia*.1993;34:716–22.
13. RiikonenRS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):13-8.
14. Kivity S, Lerman P, Ariel B, Danziger Y, Minouni M, Shinnar S. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone. *Epilepsia*. 2004;45:255-62.
15. Altunbaşak Ş, İncecik F, Hergüner Ö, Burgut HR. Prognosis of patients with seizures occurring in the first 2 years. *J Child Neurol*.2007;22:307-13.
16. Akgün M. İnfantil Spazm Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,Samsun,2009.
17. Infantile spasms and related syndromes. In: Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J, editors. *Aicardi's epilepsy in children*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins;2004.p14-37.
18. King DW, Dyken PR, Spinks IL Jr, Murvin AJ. Infantile spasms: ictal phenomena. *Pediatr Neurol*. 1985;1:213-8.
19. Glaze DG, Zion TE. Infantile spasms.*Curr Probl Pediatr*. 1985;15:1-39.
20. Horita H. Epileptic seizures and sleep-wake rhythm. *Psychiatr Clin Neurosci*. 2001;55:171–2.
21. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol*. 1979;6:214–8.
22. 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.

23. 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.
24. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*. 1984;25:317–25.
25. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology*. 1981;31:688–94.
26. Watanabe K, Negoro T, Aso K, Matsumoto A. Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. *Epilepsia* 1993; 34:679–85.
27. Gaily EK, Shewmon DA, Chugani HT, Curran JG. Asymmetric and asynchronous infantile spasms. *Epilepsia*. 1995;36:873–82.
28. Donat JF, Lo WD. Asymmetric hypsarrhythmia and infantile spasms in West syndrome. *J Child Neurol*. 1994;9:290–6.
29. Stafstrom CE. Infantile spasms: a critical review of emerging animal models. *Epilepsy Curr*. 2009;9:75-81.
30. Scantlebury MH, Galanopoulou AS, Chudomelova L, Raffo E, Betancourth D, Moshé SL. A model of symptomatic infantile spasms syndrome. *Neurobiol Dis*. 2010;37:604-12.
31. Chugani HT, Mazziotta JC, Engel J Jr, Phelps ME. Positron emission tomography with 18F-2-fluorodeoxyglucose in infantile spasms. *Ann Neurol*. 1984;16:376–7.
32. Silverstein F, Johnston MV. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with infantile spasms. *Neurology*. 1984; 34:102–4.
33. Nausieda PA, Carvey PM, Braun A. Long-term suppression of central serotonergic activity by corticosteroids: a possible model of steroid-responsive myoclonic disorder. *Neurology*. 1982;32:772–775.
34. Pranzatelli MR. In vivo and in vitro effects of adrenocorticotrophic hormone on serotonin receptors in neonatal rat brain. *Dev Pharmacol Ther*. 1989;12:49–56.

35. Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R, Chen BC, et al. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1992;31:212–19.
36. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, et al. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol.* 1990;27:406–13.
37. Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ, Andriola MR, Beydoun AA. Outcome for West syndrome following surgical treatment. *Epilepsia.* 1991; 32:668–71.
38. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, et al. Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia.* 1996;37:625–37.
39. Wyllie E, Comair Y, Ruggieri P, Raja S, et al. Epilepsy surgery in the setting of periventricular leukomalacia and focal cortical dysplasia. *Neurology.* 1996;46:839–41.
40. Dulac O, Chiron C, Robain O, et al. Infantile spasms: a pathophysiological hypothesis. *Semin Pediatr Neurol.* 1994;1:83–9.
41. Mota NGS, Rezkallah-Iwasso MT, Peracoli MTS, Montelli TCB. Demonstration of antibody and cellular immune response to brain extract in West and Lennox-Gastaut syndromes. *Arq Neuropsiquiatr.* 1984;42:126–31.
42. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Shearer WT, et al. Immunological evaluation of patients with infantile spasms. *Ann Neurol.* 1985; 18:414 (abstract).
43. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Pollack M, Glaze DG. Serologic HLA typing in infantile spasms. *Epilepsia.* 1988;29:817–9.
44. Howitz P, Platz P. Infantile spasms and HLA antigens. *Arch Dis Child.* 1978; 53:680–2.
45. Suastegui RA, de la Rosa G, Carranza JM, Gonzalez-Astiazaran A, et al. Contribution of the MHC class II antigens to the etiology of infantile spasm in Mexican Mestizos. *Epilepsia.* 2001;42:210–215.



46. Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms (MIS): perspective on the role of the brain adrenal axis. *Ann Neurol.* 1993; 33:231–7.
47. Baram TZ, Mitchell WG, Snead OC III, Horton EJ, et al. Brain-adrenal axis hormones are altered in the CSF of infants with massive infantile spasms. *Neurology.* 1992; 42:1171–5.
48. Brunson KL, Avishai-Eliner S, Baram TL. ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability. *Int Rev Neurobiol.* 2002;49:185–197.
49. Baram TZ, Hirsch E, Snead OC III, Schultz L. Corticotropin-releasing hormone-induced seizures in infant rats originate in the amygdala. *Ann Neurol.* 1992; 31:488–94.
50. Baram TZ, Mitchell WG, Brunson K, Haden E. Infantile spasms: hypothesis-driven therapy and pilot human infant experiments using corticotropin-releasing hormone receptor antagonists. *Dev Neurosci.* 1999;21:281–9.
51. 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.
52. Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22:25–36.
53. Riikonen R. Decreasing perinatal mortality: unchanged infantile spasm morbidity. *Dev Med Child Neurol.* 1995;37:232-8.
54. Bellman MH, Ross EM, Miller DL. Infantile spasms and pertussis immunization. *Lancet.* 1983; 1:1031–4.
55. Schropp C, Staudt M, Staudt F, et al. Delayed myelination in children with West syndrome: an MRI-study. *Neuropediatrics.* 1994;25:116–20.

56. Chugani H, Conti J. Classification of infantile spasms in 139 cases: the role of positron emission tomography. *Epilepsia*. 1994;35 Suppl 8:19 (abstract).
57. Maeda N, Watanabe K, Negoro T, et al. Evolutional change of cortical hypometabolism in West's syndrome. *Lancet*. 1994;343:1620–3.
58. Ohtahara S. Clinico-electrical delineation of epileptic encephalopathies in childhood. *Asian Med J*. 1978;21:499–509.
59. Wang PJ, Lee WT, Hwu WL, Young C, et al. The controversy regarding diagnostic criteria for early myoclonic encephalopathy. *Brain Dev*. 1998;20:530–5.
60. Clarke M, Gill J, Noronha M, McKinlay I. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst: Ohtahara syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1987;29:520–8.
61. Riikonen R. West syndrome. In: Wallace SJ, Farrell K, editors. *Epilepsy in children*. 2<sup>nd</sup> ed. London:Arnold;2004.p.142-7.
62. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*. 1997;38:1270-4.
63. Granström M-L, Gaily E, Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for infantile spasms. *Epilepsia*. 1999;40:950-7.
64. Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, et al. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Epilepsia* 1996;37:638-42.
65. Riikonen R. Steroids or vigabatrin in the treatment of infantile spasms? *Pediatric Neurology*.2000;23:403-8.
66. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, et al. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology*. 2001;57:1416-21.

67. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Research*. 1997;26:389-95.
68. Riikonen R, Simell O. Tuberous sclerosis and infantile spasms. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1990;32:203-9.
69. Nabbout R, Chiron C, Mumford C, et al. Vigabatrin in partial seizure in children. *Journal of Child Neurology*. 1977;12:172-177.
70. Russell-Eggitt I, Mackey D, Taylor D, et al. Vigabatrin associated visual field defects in children. *Eye*. 2000;14:334-9.
71. Siemens H, Spohr H, Michael T, et al. Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study. *Epilepsia*. 1988;29:553-60.
72. Dreifuss F, Farwell JN, Holmes G, et al. Infantile spasms, comparative trial of nitrazepam and corticotropin. *Archives of Neurology*. 1986;37:379-85.
73. Yanai S, Hanai T, Narazaki O. Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Development*. 1999;21:157-61.
74. Veggiotti P, Cieta C, Rey E, et al. Lamotrigine in infantile spasms. *Lancet*. 1994;344:1375-6.
75. Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West-syndrome. *Epilepsia*. 2000;41 (Suppl. 1):S91-94.
76. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1982;13:14-23.
77. Shields D, Shewmon A, Chugani HT, et al. Treatment of infantile spasms: medical or surgical? *Epilepsia* 1992;33(Suppl. 4):S26-31.
78. Asano E, Chugani D, Juhasz C, et al. Surgical treatment of West syndrome. *Brain Development*. 2001;23:668-76.
79. Snead OC, Nelson M. PET does not eliminate need for extraoperative, intracranial monitoring in pediatric epilepsy surgery. *Pediatric Neurology*. 1993;5:409-10.
80. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: A study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia*. 1996;37:369-72.

81. Riikonen R, Amnell G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1981;23:747-760.
82. Chugani H, Da Silva F, Chugani D. Infantile spasms:III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on PET. *Annals of Neurology*. 1996;39:643-9.
83. Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1987;29:190-8.
84. Markand ON. Slow spike-wave activity in EEG and associated clinical features often called "Lennox" or "Lennox-Gastaut" syndrome. *Neurology* 1977; 27:746–57.
85. Roger J, Dravet C, Bureau M. The Lennox-Gastaut syndrome. *Cleve Clin J Med*. 1989; 56(Suppl 2):S172–S180.
86. Tütüncüoğlu S. İnfantil spazm/West sendromu. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel sayısı*. 2003;1(2):128-35.
87. 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.
88. Yakut A. Serebral palsy. *İç:Çocuk Nörolojisi*. Ankara:Alp Ofset Matbaacılık Makine Sanayi ve Ticaret Ltd.Şti;2006.s.420-65.
89. Krageloh-Mann I, Petruich U, Weber PM. Avrupa Serebral Palsy İzlem (SCPE) Grubu Eğitim Dosyası. Türkçe Çevirisi (Hazırlayanlar Sabiha Aysun, Ayten Yakut) 2008 (CD).
90. Aicardi J. Lennox-Gastaut syndrome in Wallace and Farrell (eds), *Epilepsy in children* 2004;169-177.
91. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain Dev*. 1998;20:1-8.
92. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology*. 2007;69:1816-22.

93. Riikonen R, Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976: a population study in Finland. *Dev Med Child Neurol.* 1979; 21:333–43.
94. Verity CM, Ross EM, Golding J. Epilepsy in the first 10 years of life: findings of the child health and education study. *Br Med J.* 1992; 305:857–61.
95. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991; 32:429–45.
96. Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Iwase K, Hara K, Myuazaki S. Infantile spasms: etiologic factors, clinical aspects and long term prognosis in 200 cases. *Eur J Pediatr.* 1981;135:239–44.
97. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev.* 2001;23:539-41.
98. Lúthvígsson P, Olafsson E, Sigurthardóttir S, Hauser WA. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. *Epilepsia.* 1994;35:802-5.
99. Fleiszar KA, Daniel WL, Imrey PB. Genetic study of infantile spasm with hypsarrhythmia. *Epilepsia.* 1977;18:55-62.
100. Sugai K, Fukuyama Y, Yasuda K, Fujimoto S, Ohtsu M, Ohta H, Ogawa A, Hamano S, Hirano S, Yoshioka H, Ishikawa A, Seki T, Itokazu N, Tawa R. Clinical and pedigree study on familial cases of West syndrome in Japan. *Brain Dev.* 2001;23:558-64.
101. Dulac O, Feingold J, Plouin P, Chiron C, Pajot N, Ponsot G. Genetic predisposition to West syndrome. *Epilepsia.* 1993;34:732-7.
102. Reiter E, Tiefenthaler M, Freillinger M, Bernert G, Seidl R, Hauser E. Familial idiopathic West syndrome. *J Child Neurol.* 2000;15:249-52.
103. Vigeveno F, Fusco L, Cusmai R, et al. The idiopathic West syndrome. *Epilepsia.* 1993;34:743-6.
104. Trevathan E. Infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol.* 2002;17,(Suppl 2):2S9-2S22.
105. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia.* 1983. 24:135-58.

106. Bobele GB, Bodensteiner JB. Infantile spasms. *Neurol Clin.* 1990;8:633-45.
107. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain Dev.* 2001;23:688-91.
108. Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Suki T, Ohtahara O. West syndrome and Lennox Gestaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics.* 1980;65:81-8.
109. Chiemchanya S, Visudtibhan A, Visudhiphan P. West syndrome in Thailand: a hospital-based survey. *Brain Dev.* 2001;23:605-8.
110. Watanabe K, Takeuchi T, Hakamada S, Hayakawa F. Neurophysiological and neuroradiological features preceding infantile spasms. *Brain Dev.* 1987;9:391-8.
111. Okumura A, Hayakawa F, Kuno K, Watanabe K. Periventricular leukomalacia and West syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38:13-8.
112. Koul R, Chacko A, Cherian E. West syndrome: a university hospital based study from Oman. *Brain Dev.* 2001;23:586-92.
113. Lee WL, Ong HT. Epidemiology of West syndrome in Singapore. *Brain Dev* 2001;3:584-5.
114. Matsuo A, Matsusaka T, Tsuru A, Moriuchi H, Nakashita Y, Tanaka S et al. Epidemiological and clinical study of West syndrome in Nagasaki Prefecture, Japan. *No To Hattatsu (Tokyo).* 2001;33:15-20.
115. Kholin AA, Il'ina ES, Mukhin Klu, Alikhanov AA, Voronkova KV, Petrukhin AS. [West syndrome: clinico-electro-anatomical characteristics and a differential therapeutical approach]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2008;Suppl 2:68-77.
116. Watanabe K, Negoro T, Okumura A. Symptomatology of infantile spasms. *Brain Dev.* 2001;23:453-66.
117. Aydınli N, Çalışkan M, Özmen M, Tonguç E. Neuroradiologic aspects of West syndrome. *Pediatr Neurol* 1998;19:211-6.
118. 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.

119. 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.
120. Ludwig B. Neuroradiological aspects of infantile spasms. *Brain Dev*. 1987;9:358-60.
121. Pearl PL, Vezina LG, Saneto RP, McCarter R, Molloy-Wells E, Heffron A, Trzcinski S, McClintock WM, Conry JA, Elling NJ, Goodkin HP, de Menezes MS, Ferri R, Gilles E, Kadom N, Gaillard WD. Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. *Epilepsia*. 2009;50:184-94.
122. Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden. *Epilepsia*. 1995;36:572-4.
123. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1999;40:286-9.
124. Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. *Neurology*. 1993;43:2322-7.
125. Aicardi J, Chevrie JJ. Les spasmes infantiles. *Arch Fr Pediatr*. 1978;35:1015-23.
126. Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, et al. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. 2001;23:502-7.
127. Roger J, Dravet CH, Boniver C, et al. L'epilepsie dans la sclerose tubereuse de Bourneville. *Bolletino Lega Italiana contro l'Epilepsia*. 1984;45/46:33-38.
128. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;8;(4):CD001770.
129. Gümüş, H, Kumandas, S, Per H. Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome. *Pediatr Neurol* 2007;37:350-3.
130. Mikati MA, Lepejian GA, Holmes GL. Medical treatment of patients with infantile spasms. *Clin Neuropharmacol*. 2002;25:61-70.

131. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1773-8.
132. Riikonen R, Donner M. ACTH therapy in infantile spasms: side effects. *Arch Dis Child*. 1980;55:664-72.
133. Ohya T, Nagai T, Araki Y, Yanagawa T, Tanabe T, Iyoda K, Kurihara M, Yamamoto K, Masunaga K, Iizuka C, Nagamitsu S, Yamashita Y, Awaya Y, Maekawa K, Matsuishi T; Research Group on Adverse Effects of Vaccination in Patients with Neurological Disorders. A pilot study on the changes in immunity after ACTH therapy in patients with West syndrome. *Brain Dev*. 2009;31:739-43.
134. Dale DC, Petersdorf RG. Corticosteroids and infectious diseases. *Med Clin North Am*. 1973;57:1277-87.
135. Caraballo R, Cersosimo R, Arroyo H, Fejerman N. Symptomatic West's syndrome: specific link to unexpected response to treatment, *Rev Neurol*. 1998;26:372-5.
136. Eisermann M, DeLaRaillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, et al. Infantile spasms in Down syndrome—effects of delayed anticonvulsive treatment, *Epilepsy Res*. 2003;55:21-27.
137. Cusmai R, Ricci S, Pinard J, Plouin P, Fariello G, Dulac O. West syndrome due to perinatal insults, *Epilepsia*. 1993;34:738-42.
138. Partikian A, Mitchell WG. Neurodevelopmental and Epilepsy Outcomes in a North American Cohort of Patients With Infantile Spasms. *J Child Neurol*. doi:10.1016/j.ejpn.2009.03.004
139. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:659-63.
140. Kułak W, Sobaniec W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland. *Brain Dev*. 2003;25:499-506.



141. Curatolo P. Epilepsies symptomatic of structural lesions. In:Wallace SJ, Farrell K, editors. *Epilepsy in children*. 2<sup>nd</sup> ed. London:Arnold;2004.p.268-280.
142. Steffenburg U, Hagberg G, Kyllerman M. Characteristics of seizures in a population-based series of mentally retarded children with active epilepsy. *Epilepsia*.1996;37:850-6.
143. You SJ, Kim HD, Kang HC. Factors influencing the evolution of West syndrome to Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol*. 2009;41:111-3.
144. Chevrie JJ, Aicardi J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave: a statistical study of 80 cases. *Epilepsia*. 1972;13:259–71.
145. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1997;38:526–31.
146. Riikonen R. Infantile spasms: modern practical aspects. *Acta Paediatr Scand*. 1984;73:1-12.