

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**SICAK SU EPİLEPSİLİ HASTALARIN
KLİNİK, ELEKTROFİZYOLOJİK,
RADYOLOJİK, TEDAVİ VE
PROGNOZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Raziye ERDAĞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hüseyin TAN

ERZURUM-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ : 21.12.2017 tarih ve 1700356065 sayılı yazınız.

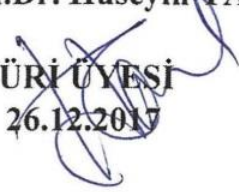
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi-araştırma görevlisi **Dr. Raziye ERDAĞ'ın**; “ **Sıcak Su Epilepsili Hastaların Klinik, Elektrofizyolojik, Radyolojik, Tedavi ve Prognozlarının Değerlendirilmesi** ” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **26 ARALIK 2017** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçeninin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


Prof.Dr. Zerrin ORBAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
26.12.2017

Prof.Dr. Hüseyin TAN


JÜRİ ÜYESİ
26.12.2017

Yrd.Doç.Dr. İlknur SÜRÜCÜ KARA

Erzincan Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
26.12.2017



İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
2. TEMEL MEKANİZMALAR	3
2.1. Epilepsi Nöbetlerinin Sınıflandırılması.....	4
2.2. Refleks Epilepsiler	5
2.3. Sıcak Su Epilepsisi.....	8
2.4. Epidemiyoloji.....	9
2.5. Klinik Özellikleri	10
2.6. Etyopatogenez	10
2.7. Genetik	11
2.8. EEG Bulguları ve Görüntüleme Yöntemleri	12
2.9. Tanı ve Tedavi.....	13
2.10. Prognoz	15
3. MATERYAL VE METOD	16
3.1. İstatistiksel Analiz Değerlendirmesi	17
4. BULGULAR	18
4.1. Demografik Bulgular	18
4.2. Özgeçmiş ve Soygeçmiş	19
5. TARTIŞMA	24
KAYNAKLAR	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İLAE 2017 sınıflandırması.....	4
Tablo 2. Refleks nöbetleri ve epilepsileri tetikleyen uyaranlar	7
Tablo 3. İLAE 2001 sınıflamasına göre refleks nöbetler/sendromlar	8
Tablo 4. Hastalarımızın klinik ve demografik özellikleri	18
Tablo 5. Sıcak Su Epilepsisinde ilk başlanan tedavi ve tedaviye alınan tam yanıt oranları	19
Tablo 6. Nöbet tipine göre verilen ilk tedaviye yanıt oranları	19



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SSE' li bir vakada EEG örneği..... 13



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AEİ	: Antiepileptik ilaç
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografi
BPN	: Basit parsiyel nöbet
DK	: Dakika
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gama amino bütirik asit
ILAE	: International League Against Epilepsy
JTK	: Jeneralize tonik klonik
KBZ	: Karbamazepin
KLB	: Klobazam
KPN	: Kompleks parsiyel nöbet
LEV	: Levetirasetam
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
PB	: Fenobarbital
PHT	: Fenitoin
RE	: Refleks epilepsi
Sİ	: Self-indüksiyon
SN	: Saniye
SSE	: Sıcak su epilepsisi
VPA	: Valproik asit

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimin başından beri destek ve ilgilerini her zaman hissettiğim, gerek meslek gerekse de hayat gürüşü ile bilgi birikimi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı başkanlarımız Sayın Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOğLU ve Sayın Prof. Dr. Zerrin ORBAK hocalarıma;

Gerek tezimin hazırlık sürecinde gerekse klinik çalışmalarımız esnasında bilgi ve deneyimlerinden her zaman çok yararlandığım, destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hüseyin TAN hocama;

Tüm eğitim sürecinde birlikte çalışma fırsatı bulabildiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin tüm değerli hocalarıma;

Asistanlık süresince tanıma fırsatı bulduğum, bu süreci birlikte çalışarak daha kolay ve keyifli hale getiren tüm asistan arkadaşlarıma.ve tüm hemşire arkadaşlarım, sağlık personeli ve kliniğimizin tüm çalışanlarına;;

Bu süreçte destek ve sabırlarını esirgemeyen, varlıkları ile bana güç veren aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Raziye ERDAğ

ÖZET

Sıcak Su Epilepsili Hastaların Klinik, Elektrofizyolojik, Radyolojik, Tedavi ve Prognozlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada retrospektif olarak sıcak su epilepsili çocukların klinik, labaratuvar, radyolojik özellikleri ve prognozları değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod: Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Çocuk Nöroloji Bölümünde 2001 ile 2017 yılları arasında Sıcak Su Epilepsisi tanısı alan 61 (11 kız ve 50 erkek) hastanın nöromotor gelişimleri ve nöbet öyküleri, görüntüleme yöntemleri, labaratuvar bulguları, EEG bulguları, uygulanan tedaviler; tedavi sonrası fizik ve nörolojik muayene bulguları, labaratuvar tetkikleri, tedavilere yanıtları, elektroensefalografi bulguları, nöromotor gelişimleri, epileptik dönüşümleri ve gelişen nörolojik sekelleri hasta dosyalarının retrospektif incelenmesi sonucu değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarımızın kız/erkek oranı: 0,22 olarak bulundu ve ortalama başvuru yaşı 8,8 yıl olarak görüldü. Değerlendirilen hastaların tümünün nörolojik gelişimleri yaşitlarıyla uyumlu ve mental gelişimlerinin normal olduğu görüldü.

Hastaların banyo yapma tarzları benzerdi ve baştan aşağı su dökme tarzındaydı. Hastaların %18'inin (n:11) hiçbir antiepileptik tedavi başlanmadan sadece davranış değişiklikleri önerilerek takipleri yapıldı ve bu 11 hastanın tamamında nöbetler ya tamamen ortadan kayboldu yada nöbet sıklığı anlamlı ölçüde azaldı. Antiepileptik tedavi başlanan 50 hastanın %73'ü de ise nöbetlerin tamamen kaybolduğu görüldü.

Hastaların %93,4'ü de (n:57) EEG kayıtlarının tamamen normal olduğu raporlandı. En sık raporlanan patolojik EEG bulgusu ise % 3,2 (n:2) jeneralize epileptiform anomali olarak görüldü.

Hastalarda en sık görülen nöbet tipi %67,2 oranı ile kompleks parsiyel nöbetlerdi. Hastaların sadece bir tanesinde sıcak su ile temastan sonra korku veren halisünasyonlar görme şeklinde aura varlığı görüldü.

Hastaların %50,8' ne (n:31) bilgisayarlı beyin tomografi çekilmişti ve tamamı normal olarak raporlanmıştı. Hastaların %67,2' sinde (n:41) beyin manyetik rezonans görüntülemesi mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen %62,3 (n:38) hastanın beyin manyetik rezonans görüntüleri normal olarak raporlanmışken %4,9 (n:3) hastanın beyin manyetik rezonans görüntülerinde patolojik bulgulara rastlanmıştır.

Sonuç olarak; Sıcak Su Epilepsisi uzun süreli takiplerde prognozu iyi olan bir epilepsi türüdür. Ayırıcı tanının doğru yapılıp; uygulanacak uygun tedavi yaklaşımı ile sekelsiz remisyonla sonuçlanabilecek bir klinik tablodur.

Anahtar Kelimeler: Sıcak Su Epilepsisi, klinik özellikleri, tedavi, prognoz,

ABSTRACT

Evaluation of Clinical, Electrophysiological, Radiological, Treatment and Prognosis of Patients With Hot Water Epilepsy

Objective: In this study, the clinical, laboratory, radiological and prognostic characteristics of the children with hot water epilepsy were evaluated retrospectively.

Materials and Methods: Sixty one (11 girls and 50 boys) patients diagnosed with Hot Water Epilepsy were included in the study. The neuromotor developments and seizure history, imaging methods, laboratory findings, electroencephalography findings, therapies, physical and neurological examination findings after treatment, responses to treatments, epileptic conversions and developing neurological sequels were recorded.

Results: The mean age at the application was $8,8 \pm 4,6$ years. All patients had normal mental and neurological development. All patients had the same bathing style characterised by pouring hot water on their head. Eleven patients (18%) were given behavioural but not epileptic therapy. After this treatment the seizures completely disappeared or seizure frequency was decreased significantly. Seizures in 50 patients (73%) taking antiepileptic therapy were completely disappeared.

EEG records in 57 patients (93,4%) were completely normal. Generalized epileptiform anomaly (3,2%) was the most common abnormal electroencephalographic finding. The most common seizure type (67,2%) was complex partial seizures. Only one patient had aura characterized by fearful hallucinations after contact with hot water. Thirty eight (62,3%) and 31 (50%) patients had magnetic resonance imaging and computerized tomography of the head, respectively, which had normal findings. Three patients (4,9%) had pathological findings on their magnetic resonance images.

In conclusion; Hot Water Epilepsy is a type of epilepsy having a good prognosis and sequel-free remission in long-term follow-up. Differential diagnosis ~~has~~ should be done correctly;

Keywords: Hot Water Epilepsy, clinical features, treatment, prognosis.



1. GİRİŞ

Epilepsi sözcüğü eski Yunanca' da yakalamak, kavramak anlamlarına gelen 'epilambanein' kelimesinden gelmektedir. Günlük hayattaki dilimizde ise epilepsi karşılığı olarak Arapça kökenli yere serme anlamına gelen 'sara' sözcüğü kullanılmaktadır(1). Epilepsi ile ilgili bulunmuş en eski kayıtlar Mezopotamya uygarlığına aittir. İlk olarak Galen İ.Ö 175 de epilepsi nöbetlerinden bahsetmiştir(2).

Epilepsi nörolojik hastalıklar arasında en sık rastlanan bozukluklardan birisidir. Yenidoğan döneminden başlamak üzere hemen her yaşta görülebilen ve uzun süreli tedavi ile rutin izlem gerektiren bir hastalık grubu olup yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler.

Epilepsi nöbetleri beyindeki sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan klinik bir durumdur. Tanım olarak nöbet; beynin gri cevherinde bir grup nöronun ani, beklenmedik ve geçici bir şekilde elektriksel deşarjlara yol açması ve bunun sonucunda klinik olarak bilinç, psişik, motor, duysal, otonom karakterde belirtilerin ortaya çıkması ile karakterizedir. Beynin gri cevherinde bulunan sinir hücrelerinin artmış, ani, yerel elektriksel boşalımları kliniğe belli bir süreye sınırlı bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarında ani başlayan, değişken süreli olan, geçici klinik tablolar olarak yansır.

Bir epilepsi nöbetinin herhangi bir uyaran olmaksızın (non-provoke) ortaya çıkması ve en azından farklı günlerde iki kez tekrarlaması ya da tekrarlama eğiliminde olması haline ise "Epilepsi Hastalığı" denir. Bu nedenle tek bir tetiklenmemiş nöbet epilepsi hastalığı anlamına gelmez.

Nöbetler zaman içerisinde altta yatan hiçbir patoloji olmadan veya nöbeti tetikleyen anatomik, fizyolojik, metabolik, konjenital vs. bir faktör zemininde her hasta için aynı veya değişken klinik tabloyla tekrarlar. Nöbetler arasında hastalar tamamen normal fizyolojileri ile günlük yaşantılarına devam edebilirler. Nöbet sıklıkları ve tipleri her hasta için değişkendir ve standardize edilemez. Bununla

birlikte aynı hastada tek tip nöbet veya birkaç nöbet tipi tekrarlama eğilimi gösterebilir.

Epilepsi sendromlarının belirlenmesinde ve sınıflandırılmasında; etyoloji, beyindeki anatomik odak, nöbeti tetikleyen iç ve dış faktörler, nöbetlerin başlangıç yaşı, tedaviye yanıt, nöbet sırasında ve sonrasında kaydedilen elektroensefalografi (EEG) bulguları ve prognoz önem taşır.

Epilepsi insidansı farklı coğrafi bölgelerde ve toplumlar arasında değişkenlik göstermekle birlikte genellikle yılda ortalama 20-50/100000 olarak bildirilmektedir. Güncel çalışmalarla elde edilen aktif epilepsi prevalansı ise 4-10/1000 olarak bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde epilepsi insidans ve prevalansının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu sıklık zemininde doğum travmaları, kafa travmaları, sağlık hizmetlerine erişim zorlukları, temel bakım yetersizlikleri gibi faktörler rol almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ki yetersiz hijyen koşulları ise merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen ve nöbetlere neden olan enfeksiyöz hastalıkların (menenjit, ensefalit vb.) sık görülmesine neden olur. Değişkenlik göstermekle birlikte epilepsi bimodal bir hastalıktır ve sıklığının en yüksek olduğu yaş grubu; yaşamın ilk yılı (0-12ay) ve 60 yaş sonrasıdır.

Epilepsiler; pediyatrik hastalıklar içerisinde çocukluk ergenlik döneminde en sık, erişkin dönemlerde ise beyin damar hastalıklarının ardından ikinci en sık görülen nörolojik hastalık olarak önem kazanmıştır(3).

2. TEMEL MEKANİZMALAR

Epilepsilere yönelik hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda beynin gri cevherindeki nöronların membran potansiyellerinde ve depolarizasyon şekillerinde bazı özel değişiklikler olduğu görülmüştür. *Paroksizmal Depolarizasyon Kayması* (PDK) olarak adlandırılan bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik potansiyelin anormal şekilde uzaması ve şiddetinin artması söz konusudur. PDK'nın; sinir sisteminde eksitatör nörotransmitterler olan Glutamat ve Aspartat ile inhibitör nörotransmitter olan GABA sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca PDK üzerinde sinir hücrelerindeki yapısal iyon kanal bozukluklarında etkili olduğu düşünülmektedir. Bazı nöbet tipleri için talamusun T tipi Ca kanallarının rolü kanıtlanmış olsada bütün epilepsi nöbetlerinin aslında kortikal mekanizmalarla tetiklendiği genel olarak kabul görmektedir. Nöbet aktivitesinin yayılması ise çevre inhibitör nöronların inaktivasyonu ile gerçekleşmektedir.

Epileptik nöbetlerde hücrelerdeki tekrarlayıcı deşarjlarla ilgili olarak bölgesel beyin kan akımının arttığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Nöbet esnasında ATP azalırken AMP, ADP, laktik asit gibi maddeler çoğalmaktadır. Yine hücre içi Ca^{+} un artması ile aktive olan fosfolipazlar, serbest yağ asitlerinin artmasına neden olmakta ve buna bağlı prostaglandinlerde artmaktadır. ADP ve prostaglandinlerin vasodilatör etkileri nöbet esnasındaki bölgesel beyin kan akımının artışıını açıklamaktadır.

Normal bir beynin çeşitli nedenlerle hücresel, moleküler, yapısal, fonksiyonel değişikliklerle epileptik bir beyin dokusu haline dönüşmesine *epileptogenez* denir. Bu süreç akut veya kronik bir süreç olabilir. Epileptogenezde genetik (iyon kanal defektleri, non-iyonik mekanizmalar) ve edinsel (çevresel faktörlerin neden olduğu hücresel hasar) mekanizmalar rol oynar.

2.1. Epilepsi Nöbetlerinin Sınıflandırılması

Epilepsi araştırmalarında önemli adımlardan biri Hans Berger'in 1929 yılında EEG'yi bulması ve klinik uygulamaya sokmasıdır. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra EEG ve görüntüleme olanaklarının artması, 21.yy'da genetik ve teknolojik gelişmelerle epilepsiler detaylı hale gelmiştir.

International League Against Epilepsy (ILAE) ilk olarak 1970' de epilepsi sınıflandırılmasını oluşturmuştur. Epileptik nöbetlerin ve epilepsi hastalığının sınıflandırılmasına son şekli 2017 yılında verilmiştir.

Parsiyel nöbetler, ilk klinik ve elektroensefalografik (EEG) belirtilerde, nöbetin başlangıcının bir serebral hemisferin lokalize bir bölgesindeki nöronların aktivasyonu ile gelişen nöbetlerdir. Jeneralize nöbetlerde ise ilk klinik ve EEG belirtiler her iki hemisferin aynı anda etkilendiği nöbetlerdir.

İLAE 2017 sınıflandırmasında nöbetler jeneralize (motor/non-motor), fokal (motor/non-motor), orjini bilinmeyen (motor/non-motor) ve sınıflandırılmayan nöbetler olarak dört gruba ayrılmıştır.

Tablo 1. İLAE 2017 sınıflandırması

FOKAL NÖBETLER	
A.MOTOR -Bilincin korunduğu -Bilinç kaybı olan -Bilinç durumu bilinmeyen	B.NON-MOTOR -Bilincin korunduğu -Bilinç kaybı olan -Bilinç durumu bilinmeyen
1. TONİK	1. OTONOMİK
2. ATONİK	2. DAVRANIŞ DURAKLAMASI
3. OTOMATİZMALAR	3. KOGNİTİF
4. KLONİK	4 .EMOSYONEL
5 .EPİLEPTİK SPAZMLAR	5. SENSORİYEL
6. HİPERKİNETİK NÖBETLER	6. FOKAL BAŞLAYIP JENERALİZE TONİK- KLONİK FORMA İLERLEYEN NÖBETLER
7. MİYOKLONİK NÖBETLER	

8. FOKAL BAŞLAYIP JENERALİZE TONİK-KLONİK FORMA İLERLEYEN NÖBETLER	
JENERALİZE NÖBETLER	
A.MOTOR	B.NON-MOTOR (ABSANS)
1.TONİK-KLONİK	1.TİPİK
2.TONİK	2.ATİPİK
3.KLONİK	3.MİYOKLONİK
4.MİYOKLONİK	4.GÖZ KAPAĞI MİYOKLONİSİ
5.MİYOKLONİK-TONİK-KLONİK	
6.MİYOKLONİK-ATONİK	
7.ATONİK	
8.EPILEPTİK SPAZMLAR	
BAŞLANGICI BİLİNMEYEN NÖBETLER	
A. MOTOR	B. NON-MOTOR
1.TONİK-KLONİK	1.DAVRANIŞ DURMASI
2.EPILEPTİK SPAZMLAR	
SINIFLANDIRILAMAYAN NÖBETLER	

2.2. Refleks Epilepsiler

Refleks epilepsiler diğer epileptik nöbetlerin bir alt grubu olmakla beraber; duyuşal uyarımlar tarafından ortaya çıkarılan ve tüm epileptik nöbet tiplerinin görülebileceği sendromlardır. Refleks nöbetler, özgül bir uyarımlan veya hastanın aktivitesi ile ortaya çıkan nesnel ve tutarlı bir biçimde kanıtlanmış nöbetlerdir. Epileptik hastalar arasında refleks epilepsi prevalansı %4-7 arasındadır(4), ancak ülkemizde pediatrik hasta grubunda refleks epilepsi prevalansı üzerine yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Duyusal algımların refleks nöbetleri tetiklediği 19.yüzyıldan önce de bilinmektedir ve zaman içerisinde çeşitli tipleri tanımlanmıştır. İlk kez 1989 da ILAE sınıflamasında özel uyarımlarla ortaya çıkan epilepsi tanımı yapılmıştır(5). Daha sonra 2001 de yenilenen ILAE sınıflandırmasında refleks nöbet ve refleks epilepsi tanımlamaları tabloda ayrıntılı olarak yer almıştır.

Refleks terimi ilk kez Hall ve Marshall tarafından periferik bir stimulus ile provoke edilen nöbetler için kullanılmıştır(6). Dış uyaranlar ile tetiklenen fokal yada jeneralize formda tüm epileptik nöbet şekilleri görülebilir. Dış uyaranlar içerisinde ise sıcak su, okuma-yazma, işitsel uyaranlar, propriosepsiyon, irkilme, somatosensoriyel uyaranlar, yemek yeme gibi durumlar bulunur.

Refleks nöbetleri ortaya çıkaran uyaranlar:

- Görsel uyaranlar (yanıp sönen ışıklar, paternler, diğer görsel uyaranlar)
- Düşünme
- Müzik
- Yemek yeme
- Praksi
- Somatik duysal
- Propriyoseptif
- Okuma
- Sıcak su
- Startle (irkilme)

Yıllar içinde çeşitli refleks epilepsi sendromları tanımlanmıştır. Bu sendromları içeren örnekler arasında sıcak su epilepsileri, idiyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi, diğer görsel sensitif epilepsiler, primer okuma epilepsisi ve irkilme epilepsi vardır. En sık görüleni %75-80 oranı ile ışığa duyarlı (fotosensitif) gruptur. Ancak 2005 yılında Seneviratne ve arkadaşlarının 526 vaka ile yapmış olduğu Sri Lanka bölgesindeki çalışmada en sık yemek yeme epilepsisi (%34), ikinci sırada kognitif fonksiyonların tetiklediği nöbetler (%17), üçüncü sırada sıcak su epilepsisi (%10,6), dördüncü sırada fotosensitif epilepsi (%8,5) ve beşinci sırada da irkilme ile tetiklenen nöbetler (%4,3) tespit edilmiştir(7).

Reflex nöbetler iki kategoride değerlendirilebilir. Bunlar pür reflex epilepsiler ve spontan nöbetlerle gelen fokal/jeneralize epileptik sendromların eşlik ettiği refleks epilepsilerdir.

Tablo 2. Refleks nöbetleri ve epilepsileri tetikleyen stimuluslar

I. Somatosensoryel stimulus
1. Ekstraseptif
a) Somatosensoryel uyarılmış dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi
b) İnfantların sensoryel uyarılmış idyopatik myoklonik nöbetleri
c) Dişfırçası epilepsisi
2. Kompleks ekstraseptif somatosensoryel stimulus
a) <i>Sıcak su epilepsisi</i>
3. Proprioseptif somatosensoryel stimulus
a) Hareketle indüklenen nöbetler
b) Göz kapama ve/veya göz hareketinin indüklediği nöbetler
c) Paroksizmal kineziyenik koreoathetoz
d) İşemenin indüklediği nöbetler
4. Kompleks proprioseptif stimuluslar
a) Yeme epilepsisi

II. Visual stimulus
1. Basit visual stimulus
a) Fotosensitif epilepsiler (Self indüksiyonla FSE)
b) Pattern sensitif epilepsiler (Self indüksiyonla pattern sensitif epilepsi)
c) Fiksasyonun olmadığı fotosensitif epilepsiler
d) Skotojenik epilepsi
2. Kompleks visual stimulus ve lisanın indüklediği nöbetler
a) Okuma epilepsisi
b) Grafojenik epilepsi

III. İşitsel, koku, vestibuler, gustatuar stimulus
a) Ses veya kelimelerin indüklediği nöbetler
b) Odyojenik nöbetler
c) Müzikojenik epilepsi (şarkı söyleme epilepsisi)
d) Telefonun indüklediği nöbetler
e) Olfakto-rinosefalik epilepsi
f) Tadın tetiklediği yeme epilepsisi
g) Vestibuler ve işitsel stimulusların tetiklediği nöbetler

IV. Yüksek düzeyde yapıların oluşturduğu nöbetler
a) Düşünme
b) Refkes olarak karar verme epilepsisi
c) Epilepsia aritmetika
d) Emosyonel epilepsiler
e) Startle (irkilme) epilepsi

Tablo 3. ILAE 2001 sınıflamasına göre refleks nöbetler/sendromlar

1. Refleks nöbetler:

- Jeneralize epilepsi sendromlarında refleks nöbetler
- Fokal epilepsi sendromlarında refleks nöbetler

2. Refleks epilepsiler:

- İdiyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsi
 - Diğer görsel sensitif epilepsiler
 - Primer okuma epilepsi
 - İrkilme epilepsi
-

2.3. Sıcak Su Epilepsisi

Banyo sırasında sıcak suyun cilde teması sonrası oluşan epilepsi *Sıcak Su Epilepsisi*, *Su ile Temas Epilepsisi* veya *Banyo Epilepsisi* olarak adlandırılmaktadır. İlk olarak 1945 yılında M. Allen tarafından tanımlanmıştır ve 2001 yılında ki ILAE sınıflandırılmasında da reflex epilepsiler sınıfında yer almıştır.

M.Allen'in çalışmaları sırasında banyoda 10 yaşında erkek bir çocuğun bakışlarının sabitlendiği, kollarda kasılma ve bilinç kaybı şeklinde değişiklikler olduğu görülmüştür(8). Daha sonra da SSE üzerine olan bu çalışmayı Avustralya(9), USA(10), Kanada(11), İngiltere(12) ve Japonya'dan(13,14) olmak üzere izole vaka bildirimleri izlemiştir. Buna karşılık yapılan en geniş araştırma 1988 yılında Satichandra ve ark. tarafından 1983-1987 yılları arasında saptanan 279 vaka ile Güney Hindistan'dan yapılan çalışma ile bildirilmiştir.

Çalışmalarda bölgelerin iklim koşulları, banyo sırasında aşırı sıcak suyun başın üzerine dökerek yıkanılması gibi alışkanlıklar ve genetik özelliklerin etkisi vurgulanmaktadır. Bu nedenle toplumlar arası kültürel farklılıklar, coğrafi özellikler, genetik faktörler ve sosyal alışkanlıkların SSE üzerindeki rolleri tartışılmaktadır. Sıcak su epilepsisi, özgün bir dış uyaran olan “sıcak su ile yıkanma” sırasında ortaya çıkan daha sıklıkla kompleks parsiyel nöbetlerle karakterize refleks epilepsi türüdür.

Yüksek sıcaklıktaki suya ardışık olarak maruz kalan çocuklarda çoğunlukla Temporal Lop orjinli kompleks parsiyel tipte nöbetler oluşmaktadır. En sık erkek

çocuklarda rastlanır, iyi seyirlidir, aylar ya da yıllar içinde remisyon beklenir. Ancak 40 yaşından sonra dahi ortaya çıkabildiği görülmüştür. Diğer taraftan spontan nöbetlerle ve çeşitli kliniklerle seyreden epilepsi sendromlarına da dönüşebilir. Nöbetten yoğun haz duyma ve bilinç kaybı oluşuncaya kadar kompulsif bir şekilde su dökünmeyi sürdürme yani self-indüksiyon çoğu olgular için en dikkat çekici özelliklerinden biridir. Nörolojik muayene büyük oranda normaldir, strüktürel (yapısal) lezyon genellikle bulunmamaktadır.

Türkiye’de de Avrupa ülkelerine göre sık rastlandığı görülen bu tabloda vakalarda genel olarak temporal bölge kaynaklı nöbetlerin olduğu dikkati çekmektedir ve genetik özellik olduğunu düşündüren ailesel olgular da vardır. Uyarının özellikleri kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir; soğuk su ile veya küvette yıkanma, duş alma, hatta elini soğuk su dolu kovaya sokma, yağmur damlasının vücuda değmesi vb. nöbet için uyarıcı olabilir. Doktora az başvurulması ve banyodaki self-indüksiyonla tetiklenen nöbetlerin gizlenmesi gerçekte var olan vaka sayısının takip edilen olgulardan çok daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

2.4. Epidemiyoloji

Sıcak su epilepsileri üzerine en geniş seriler Hindistan’dan bildirilmiştir. Satishchandra ve ark. tüm epilepsiler içinde sıcak su epilepsilerinin oranını %3,6-3,9 olarak bildirmiştir(8).

Hindistan ve dünyanın diğer bölgeleri arasında olgu sayılarındaki dikkat çekici farklılığı açıklamak için çeşitli spekülasyonlar yapılmıştır. Hindistan’ın iklim koşulları, banyo sırasında kullanılan suyun sıcaklığının yüksek olması (40-50°C), banyo yapma tarzı ve genetik yatkınlık ile SSE oranının yüksek görülmesinin nedeni açıklanmaya çalışılmıştır.

Genç nüfusun yüksek olduğu, banyo sırasında suyun geleneksel olarak başa dökülerek yıkanılmasının yaygın olduğu ülkemizde de SSE nin yüksek oranda görülmesi şaşırtıcı değildir.

2.5. Klinik Özellikleri

SSE'de nöbetler en sık banyoda sıcak suyun kafa derisine dökülmesi ile tetiklenir, ancak soğuk su, küvette yıkanma, yüzme, yağmur suyunun değmesi, su birikintisine el/ayak sokulması gibi değişik faktörlerle de nöbetleri tetiklenen olgular mevcuttur. Nöbetin büyük olmaması, sararma, fenalaşma, hayale dalma, kendinden geçme gibi semptomlar ile belirmesi banyoya bağlı rehabet olarak değerlendirilebilir ve yanlış tanı konabilir.

Genellikle görülen parsiyel tipte nöbetlerdir. Ancak yapılan çalışmalarda hastaların 2/3'ünde kompleks parsiyel nöbet, 1/3'ünde jeneralize tonik klonik (JTK) nöbet bildirilmiştir(16).

Literatürde kompleks parsiyel nöbet insidansı iki seride %67-80, generalize tonik klonik nöbetler ise %20 oranında tanımlanmıştır(15).

2.6. Etyopatogenez

SSE kesin patofizyolojisi henüz bilinmemektedir. Ancak bu hastalarda sıcak su ile kafa derisinin teması sonucu ortaya çıkan anormal ısı regülasyonu beyin korteksinde belirli bir bölgenin anormal uyarılmasına neden olarak nöbetlerin tetiklendiği yönünde düşünülmektedir(17). Bu anormal ısı düzenleme sisteminin nedeninin otozomal resesif kalıtılan genetik bir yatkınlık olduğu düşünülmektedir; bu hipotez otopsi çalışmaları ile ülkemizde yapılan bir yayın ile desteklenmiştir(18,19).

Nöbetlere neden olan su sıcaklığı 40-50°C arasında değişiyor. Ancak su sıcaklığı nöbetlere neden olan tek faktör değildir; SSE hastalar arasında birçok farklılıklar vardır. Suyun uygulandığı vücut bölgesi, duş ya da kafaya direkt su dökmek gibi banyo yapma tarzı farklılıkları, banyonun süresi SSE belirtilerinin ortaya çıkmasında etkili faktörlerdir. Genel olarak 50-55°C suyla banyo yapmanın 3,5 ile 10 dakika içinde epileptik nöbetlere neden olduğu tespit edilmiştir(20).

Günümüzde SSE etyopatogenezi hakkında hala net bilgiler yoktur. Bu konunun aydınlatılabilmesi amacıyla "*hipertermik kindling*" oluşturulan deney hayvanlarında yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda nöbeti presipite eden faktörün 45 °C sıcak suya 4 dakika süre ile tekrar tekrar maruz kalmanın sonucu olarak gelişen 'bir nöbet eşiği düşmesi' olduğu düşünülmüştür. Sıcak suya batırılan ratlarda yapılan deneysel epilepsi modelinde motor jeneralize konvülzyonlar gözlenmiştir. Sınırlı sayıdaki hayvan araştırmaları hipertermi ile oluşturulan konvülzyonların, hipertermi veya pentilentetrazol ile tetiklenen nöbet için eşiği düşürerek nörolojik sekele yol açtığı, uzun süreli performans kayıplarına sebep olabildiği, hipokampusta morfolojik değişiklikler ve serebellar kolinerjik sistemde bozulmalar meydana getirdiğini göstermiştir(8,21-24).

SSE'nin febril konvulziyonlarla klinik ve patofizyolojik benzerliği bazı araştırmalara konu olmuştur. Ullal ve ark. tarafından deneysel sıcak su epilepsisi modeli geliştirilmiştir. Bu araştırmacılar SSE febril konvulsiyona benzer bir hipertermik nöbet olmakla birlikte, febril nöbetlerden ısıdaki yükselme oranı ve stimulusa cevabın farklılığı ile ayrıldığını öne sürmüşlerdir(20).

Mekanizmadaki benzerliği yansıtmak üzere Fukuda ve ark. da ciddi febril nöbetleri olanlar ile erken başlangıçlı SSE'li olguları karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada SSE olgularındaki normal psikomotor gelişim ve pozitif aile öyküsüne dikkat çekmişlerdir(24).

2.7. Genetik

Epilepsi sendromları ile genetik ilişki uzun süredir bilinmektedir. Ancak refleks epilepsilerin genetik temeli tam olarak açıklanamamıştır(25). Savitha ve ark. 71 tane SSE'li hastanın %32,4'ünde aile öyküsünü pozitif bulmuştur. Ülkemizde Bebek ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise SSE olguların sadece %10 da aile öyküsü pozitif olarak bildirilmiştir(26,27).

Epilepsilerde birden fazla gen aynı epilepsi sendromuna neden olabilmekte (poligenik), nöbetlerin oluşması üzerinde edinsel ve çevresel faktörlerle birlikte rol

oynayabilmektedir (multifaktöriyel). Ayrıca aynı epileptik sendroma birden fazla genin yol açması (genetik heterojenite) ve bir genin birbirinden farklı epilepsi fenotiplerine neden olması (fenotipik heterojenite) da genetik temelin açığa çıkartılmasını güçleştiren nedenlerdir(27). Kompleks kalıtım, genetik ve fenotipik heterojenite epilepsideki genetik etiyojinin yeterli ölçüde açıklanamamasına yol açmıştır(27).

Ratnapriya ve ark. 2009 yılında Hindistan'da yaptıkları iki çalışmada SSE'li ailelerde OD kalıtım bildirmişlerdir. Bu çalışmalardan birinde dört kuşakta SSE görülen geniş bir ailede gen bağlantı analizi yapılmış ve kromozom 4q24q28'de anlamlı bağlantı saptanmıştır. Diğer çalışmada ise yazarlar 10 tane bireyi SSE'li olan geniş bir ailede kromozom 10q21'de bağlantının delillerini yakalamışlar ve bu ailenin dışında beş farklı SSE'li aileyi daha analiz edip, beş ailenin üçünde yine kromozom 10q21'de bağlantı delillerini bulmuşlardır. Araştırmacılar aynı zamanda kendi laboratuvarlarında ne 10q21.3-q22.3 ne de 4q24-q28 lokusunda bağlantı olmayan SSE'li aileler olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar da SSE'nin OD kalıtılsa bile poligenik bir kalıtımın söz konusu olduğunu düşündürmektedir(28,29).

2.8. EEG Bulguları ve Görüntüleme Yöntemleri

EEG'de oluşan diken dalgalar sinir hücrelerinin artmış eksitasyonu, dikenli izleyen yavaş dalgalar ise inhibisyonunu göstermektedir. EEG kayıtları SSE'li vakalarda genellikle normaldir. Literatürde interiktal EEG'lerin genelde normal olduğu, %15-20 olguda zemin ritminde yaygın yavaşlama bulunabileceği bildirilmiştir(30,31). Temporal lop lateral anterior orjinli diken dalgaların kaydedildiği birkaç izole olgu bildirilmiştir(32-34).

İktal dönemde EEG kaydı almak güçtür ve teknik yetersizlikler mevcuttur. Ancak literatürde sıcak su ile provoke edilmiş 7 vaka bulunmaktadır. Bu EEG'lerde temporal orjinli ritmik delta dalgaları ve sol hemisfer kaynaklı keskin yavaş dalgalar kaydedilmiştir(17,30). SSE tanılı hastalardan eş zamanlı alınan video EEG kayıtlarında sağ hemisfer delta dalgaları görülenlerde sekonder jeneralize forma

dönüşüm daha sık olarak kaydedilmiştir(36). İlginç olarak Türkiye’den bildirilen iki makalede SSE olgularında EEG anormalliği %40,9-60’a kadar yüksek oranlarda bildirilmiştir(18,31,37).



Şekil 1. SSE’li bir vakada EEG örneği

Sıcak su epilepsisinde sıklıkla beyin MRG görüntülemelerinde patoloji saptanmamaktadır. Bildirilen az sayıda olguda hipokampal-parahipokampal atrofi, hipokampal skleroz, pineal kist, kavum septum pellusidi, kortikal displazi ve araknoid kist gibi çeşitli yapısal lezyonlar tanımlanmıştır(38-40). Ancak SSE li vakalarda görülen bu patolojik değişiklikler spesifik bulgular olarak değerlendirilmemiştir.

2.9. Tanı ve Tedavi

SSE de tanı için temel kriter hasta yada hasta yakınlarından alınacak anamnezdır. Tipik olarak SSE banyo sırasında sıcak su ile temas sonrası gelişen çeşitli klinik değişikliklerle karakterizedir. Bu değişiklikler haz alma şeklinden jeneralize epileptiform nöbetlere varacak kadar geniş bir yelpazede gözlenebilir. Zira SSE’li olguların laboratuvar tetkiklerinde spesifik bozukluklara rastlanmamıştır. İnteriktal yada iktal EEG kayıtlarının büyük çoğunluğu normal EEG kaydı olarak

raporlanmıştır. Patolojik EEG kayıtları ise SSE'e spesifik değişikliklerden ziyade nonspesifik değişiklikler olarak görülmüştür. Ancak birçok SSE'li vakada nöbetlerin sıklıkla temporal lop kaynaklı olduğu raporlanmıştır. SSE vakalarda daha çok beyin MRG görüntülemeleri yapılmıştır. Beyin MRG raporlarının da birçoğu normal olarak değerlendirilirken az sayıda vakada görülen patolojik radyolojik bulgularda SSE'e spesifik olarak değerlendirilememiştir.

SSE tedavi yaklaşımında ilk olarak davranış değişiklikleri denenmelidir. Yapılan çalışmalarda birçok SSE vakada banyo yapma tarzında yapılacak değişiklikler ile nöbetlerin sıklığında anlamlı azalma hatta nöbetlerin tamamen ortadan kaldırılabilceği görülmüştür. Banyo yaparken kullanılan suyun sıcaklığının düşürülmesi, baştan aşağı suyun dökülmesi yerine öncelikle vücudun yıkanması sonrasında başın yıkanması, su dökülmeden silinerek temizlenme, banyo yapma süresinin kısaltılması gibi değişiklikler nöbetlerde anlamlı azalmalara neden olabilmektedir.

Davranış tedavisine rağmen nöbetleri devam eden dirençli vakalarda ise antiepileptik tedaviler denenmelidir. Antiepileptik ilaç başlanacak ise monoterapi olarak ve optimal dozda başlanmalıdır. Klinik takiplerde nöbetlerin devam ettiği gözlemlenir ise öncelikle monoterapi olacak şekilde ikinci bir antiepileptik tedavi başlanmalı ve ilk başlanan antiepileptik azaltılarak kesilmelidir. Kombine antiepileptik tedavi ise tek antiepileptik ile nöbetleri durdurulamayan dirençli SSE li hastalarda denenmelidir.

SSE ve diğer epileptik sendromlarda başarılı şekilde ilaç kesilmesini işaret eden bulgular benzerdir ve şöyle sıralanabilir;

- AEİ tedavisi altında 2 yıl nöbetsiz dönem geçirilmesi
- Fokal veya jeneralize tek tip nöbetin olması
- Normal nörolojik muayene
- Devam edilen AE tedavi ile EEG'nin normal olması

Bu kriterlerin sağlandığı durumlarda AEİ tedavisi tedrici olarak azaltılarak kesilebilir.

Genel olarak SSE tedaviye iyi yanıt alınan uygun tedavi yaklaşımı ile nöbetlerin tamamen ortadan kalkabildiği bir epilepsi alt grubudur. Tedavi seçeneği olarak en sık karbamazepin, fenobarbital, lamotrijin, difenilhidantoin yada banyodan yaklaşık 30 dk- 1 saat önce diazepam/klobazam gibi benzodiazepin türevleri tercih edilmektedir.

2.10. Prognoz

Diğer refleks epilepsi türlerinde olduğu gibi SSE de de prognoz iyidir. Genellikle tam remisyon ile sonuçlanır. Diğer epileptik sendromlara dönüş çok nadirdir. Tetikleyen etkenin ortadan kaldırılması ile SSE vakaların büyük çoğunda nöbetlerin ortadan tamamen kalktığı görülmüştür. SSE tanılı hastaların takiplerinde nöbetlerin kalıcı nörolojik hasara neden olmadığı görülmüştür.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 2001-2017 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde SSE tanısı alan 61 hasta dahil edildi. Bu 61 tane SSE'li hastanın 11'i kız, 50'si erkekti. Çalışmaya alınan hastaların gestasyonal ve postnatal yaşları, cinsiyetleri, özgeçmiş ve soygeçmişlerine ait özellikleri değerlendirildi. Nöromotor gelişimleri, sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Nöbetlerinin özellikleri, nöbet sıklıkları, nöbet başlangıç yaşları sorgulandı. MRG ve/veya BBT ve EEG'leri incelendi. EEG'ler Nihon Kohden Neurofax 12 kanallı analog EEG aleti, uluslararası 10-20 elektrot sistemi ile çekildi. EEG ler Çocuk Nöroloji Bilim Dalında değerlendirildi. Kayıtlar, zemin aktivitesi ve patolojik aktiviteler açısından incelendi. EEG'leri zemin aktiviteleri açısından normal, fokal yavaşlama ve generalize yavaşlama olmak üzere 3 gruba; epileptik aktivite açısından ise fokal/hemisferik ve generalize olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Kullanılan antiepileptik ilaçların adı, kullanım süresi ve dozu kaydedildi. Hastalara başlanan tüm AEİ'lerin başlangıç dozları, başlanma zamanları, maksimum dozlar, kullanım süresi kaydedildi. Nöbet sıklığı göz önüne alındığında; tedaviye başlandıktan ya da mevcut tedaviye yeni AEİ eklendikten sonra nöbet sayısında %50'den fazla azalmaya neden olan AEİ hastanın fayda gördüğü ilaç olarak değerlendirildi. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen hastaların %18 (n:11) AEİ başlanmadan davranış değişiklikleri ile takip edilerek nöbetlerin sonlandığı görüldü.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık tez çalışması olarak yürüttüğümüz "Sıcak Su Epilepsili Hastaların Klinik, Elektrofizyolojik, Radyolojik, Tedavi ve Prognozlarının Değerlendirilmesi" başlıklı proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi; uygunluğuna etik kurulun 05.05.2017 tarihli toplantısında, katılan üyelerin oybirliğiyle karar verildi.

SSE tanısı banyo sırasında yada herhangi bir anda sıcak yada soğuk su ile temas sonrası tetiklenen nöbetler ile konuldu. SSE tanısı konulan hastalara ilk olarak davranış tedavisi uygulandı. Bu değişiklikler banyoda kullanılan suyun sıcaklığının düşürülmesi, baştan aşağıya su dökülmemesi, silinerek temizlenme vb. içeriyordu.

Poliklinik kontrollerinde nöbetleri devam eden hastalara antiepileptik tedavi başlandı.

5 yaşından küçük olanlara ilk antiepileptik ajan olarak Fenobarbital (PB) (hedef doz 5mg/kg/gün 2 dozda); 5 yaş üstü olanlara Karbamazepin (KBZ) (hedef doz 10-15 mg/kg/gün 2 dozda) başlandı. Değerlendirilen hastaların 45 tanesinde tedavi değişikliğine gerek olmadan nöbetler kontrol altına alındı. Ancak 16 hastada nöbetler azaldı ve/veya devam ettiği için antiepileptik tedavi değişikliği yapıldı. Tedaviye yanıt klinik ve EEG bulguları ile değerlendirildi.

Klinik yanıt; davranış tedavisi veya antiepileptik tedavi ile nöbetlerin tamamen ortadan kalkması, EEG'de raporlanan patolojik dalgaların yada zemin ritminde görülen yavaşlamanın tamamen kaybolması olarak tanımlandı.

3.1. İstatistiksel Analiz Değerlendirmesi

Verilerin istatistiksel analizinde IBM-SPSS 20.0 paket program kullanıldı. Verilerin istatistiksel ortalaması alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

SSE tanısı alan 61 hastanın 11'i kız, 50'si erkekti. Kız/ Erkek oranı: 0,22 idi. Ortalama başvuru yaşı $8,8 \pm 4,6$ (median:7,0) idi. En küçük tanı yaşı 1 yaş, en büyük tanı yaşı 12 yaş olarak görüldü.

Tablo 4. Hastalarımızın klinik ve demografik özellikleri

Demografik ve klinik özellikler	(n=61)
Yaş (yıl): Mean (\pm SD) Median Range (min-max)	8,8(\pm 4,665) 7,0 2-20
Cins (n%): Kız Erkek	11 (%18) 50 (%82)
İlk nöbet yaşı (yıl): Mean (\pm SD) Median Range (min-max)	4.28 (3.489) 3.00 1-14
Takip süresi (yıl) Mean (\pm SD) Median Range (min-max)	4,49 (2,392) 4,00 1-12
Nöbet tipi (n%): Basit parsiyel (farkındalığın bozulmadığı fokal nöbetler) Kompleks parsiyel (farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler): Jeneralize tonik-klonik nöbetler	13 (%21,3) 41 (%67,2) 7 (%11,5)
Ailede epilepsi varlığı (n%): Ailede sıcak su epilepsisi varlığı (n%): SSE düzeldikten sonra farklı epileptik nöbet gelişimi (n%):	2 (%3,2) 1 (%1,6) 1 (%1,6)
Psikomotor bozukluk (n%): Nöbet öncesi aura varlığı (n%):	1 (%1,6) 1 (%1,6)
EEG'de Anormal aktivite varlığı	4 (%6,5)

Tablo 5. SSE'de ilk başlanan AEİ ve tedaviye alınan tam yanıt oranları

İlk tercih edilen tedavi türü	N (%)	Tedavi'ye tam cevap oranı (%)
İlaçsız davranış terapisi	11 (%18)	% 81,81
Karbamazepin	7 (%11,5)	% 71,42
Valproik asit	15 (24.6)	% 66,66
Fenobarbital	25 (41.0)	% 80
İntermittan klobazam	3 (4,9)	% 100

Tablo 6. Nöbet tipine göre verilen ilk tedaviye yanıt oranları

Nöbet tipi	Tedavi türü	Tam yanıt oranı(%)
Basit parsiyel (n=13)	Fenobarbital (n=2)	50
	İntermittan Clobazam(n=1)	100
	Davranış terapisi (n=10)	80
Kompleks parsiyel (n=41)	Karbamazepin (n=6)	66,6
	VPA (n=10)	70
	Fenobarbital (n=22)	77,27
	İntermittan klobazam (n=2)	100
	Davranış terapisi (n=1)	100
Jeneralize tonik-klonik (n=7)	Vpa (n=5)	60
	Fenobarbital (n=1)	0
	Karbamazepin (n=1)	100

4.2. Özgeçmiş ve Soygeçmiş

Hastaların özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulandığında; 61 hasta içerisinde 2 hastanın (%3,3) özgeçmişinde özellik olduğu görüldü. Hastalardan biri SSE başlamadan 3 yıl önce epilepsi tanısı olan, 2 yıl Valproik asit (VPA) tedavisi alan ve ilaç kesildikten 1 yıl sonra banyoda sıcak su ile temas sonrası JTK tarzı nöbeti görülen hastaydı. Diğer hastanın ise konjenital hipotroidi tanısı mevcuttu ve troid hormon replasmanı alıyordu.

Soygeçmişlerine bakıldığında hastalarımızdan sadece bir tanesinin (%1,6) teyze çocuklarında da SSE olduğu öğrenildi. Bir hastanın da (%1,6) babasında epilepsi tanısı mevcuttu ve AEİ tedavisi almaktaydı.

Değerlendirilmeye alınan 61 hastanın tamamının nöromotor gelişimlerinin normal olduğu görüldü. Yapılan ayrıntılı nörolojik muayenelerde patolojik bulguya rastlanmadı.

Hastalarda nöbetin nasıl tetiklendiği sorgulandı. Tamamında nöbetin banyo sırasında sıcak su ile temas sonrası geliştiği öğrenildi.

Hastalardan bir tanesinin anamnezinde farklılık görüldü. Nöbetin banyo sırasında olduğu ancak kendisi yalnız banyo yaparken nöbetinin olmadığını annesi tarafında yıkanırken nöbet geçirdiğini belirtti.

Polikliniğimize başvuran hastaların geçirdikleri nöbetlerin özellikleri sorgulandığında % 21,3 (n:13) bilinç kaybının olmadığı basit parsiyel özellikte nöbetler (BPN) geçirdiği, %67,2 (n:41) KPN özellikte nöbetler geçirdiği ve %11,5 (n:7) JTK tarzında nöbetler geçirdiği görüldü. Hastalarımızdan sadece 1 tanesinde nöbet öncesinde korku hissettiren görsel halisünasyonların eşlik ettiği aura varlığının olduğu görüldü.

Hastaların %18'de (n:11) antiepileptik tedavi başlanmadan davranış değişikliği ile nöbetlerin kontrol altına alındığı görüldü. . Bu davranış öneriler sıcak su ile banyo yapılmaması, sıcak suyun kafaya direk dökülmemesi, duş ile banya yapma gibi değişiklikleri içeriyordu. Davranış değişiklikleri ile kontrol altına alınan hastaların 10 tanesi BPN, 1 tanesinde KPN geçiren hastalardı.

Hastalarımızdan 7 tanesine ilk başlanan antiepileptik KBZ (10-15mg/kg/gün) oldu. Bu hastaların 6 tanesi KPN tarzda 1 tanesi de JTK tarzında nöbetleri olan hastalardı. KBZ tedavisi ile 5 hastanın nöbeti tamamen kontrol altına alınırken; 1 hastanın nöbet sıklığında azalma, 1 hastanında nöbet sıklığında değişiklik olmadığı görüldü. KBZ ile nöbetleri kontrol altına alınamayan hasta banyoda KPN geçiriyordu

ve tedavisine intermittant klobazam (KLB) tedavisi eklenince nöbetlerin tamamen durduğu gözlemlendi. JTK tarzı nöbetleri olan ve KBZ ile nöbet sıklığı azalan hastanın tedavisi ilaç dozu arttırılacak şekilde düzenlendi ve nöbetlerin tamamen durduğu görüldü.

Hastalarımızın 15 tanesine ise ilk başlanan antiepileptik tedavi VPA (20mg/kg/gün) oldu. Bu hastalardan 10 tanesi KPN, 5 tanesi JTK tarzı nöbet geçiriyordu. VPA tedavisi ile 10 hastanın nöbetleri tamamen kontrol altına alındı. Hastalardan 2 tanesinin nöbet sıklığında azalma görülürken 3 hastanın nöbetlerinde değişiklik olmadığı görüldü. Bir hastanın ilacı düzenli kullanmadığı öğrenildi ve dozu ayarlanarak tedavisi tekrar düzenlendi. VPA ile nöbet sıklığında değişiklik görülemeyen 2 hasta JTK tarzı nöbet geçiriyordu ve tedavileri CBZ (15mg/kg/gün) olarak değiştirilince nöbetlerin tamamen durduğu görüldü. VPA ile nöbet sıklığında azalma olan ancak nöbetleri devam eden KPN geçiren iki hastanın da tedavisi CBZ (15mg/kg/gün) olarak değiştirildi ve sonraki kontrollerinde nöbetlerin tamamen durduğu görüldü.

Hastalarımızdan 25 tanesine ilk tedavi olarak PB (4-5 mg/kg/gün) başlandı. 19 hastanın nöbetlerinin PB tedavisi ile tamamen durduğu görüldü. Hastaların 3 tanesinin nöbet sıklığında azalma görülürken 3 tanesinin ise nöbet sıklığında değişiklik olmadığı görüldü. Nöbetleri devam eden hastalardan 4 tanesinin tedavisi KBZ (15 mg/kg/gün) olarak değiştirildi ve nöbetler tamamen kontrol altına alındı. İki hastanın tedavilerine ise intermittan KLB tedavisi eklenerek nöbetleri kontrol altına alındı.

KPN geçiren 2 hastaya ve BPN geçiren 1 hastaya ise ilk tedavi olarak intermittan KLB tedavisi başlandı ve bu 3 hastanın da takiplerinde nöbetlerinin tamamen kontrol altına alınabildiği görüldü.

Böylece hastalarımızın %73,8 de (n: 45) nöbetlerin davranış değişikliği yada tekli antiepileptik tedavi ile tamamen kontrol altına alınabildiği görülürken nöbetleri azalarak yada aynı sıklıkta devam eden 16 hastada ise tedavi değişikliği/ tedavi kombinasyonları ile nöbetler kontrol altına alınabildi.

Hastalarımızın hiçbirinde status epileptikus (SE) tablosunun gelişmediği görüldü.

Çocuk nöroloji polikliniğimizde SSE tanısı ile takip edilen hastalarımızın tamamının EEG kaydı mevcuttu. Bunlardan %93,4'nün (n:57) EEG raporları normal olarak kaydedilmiş zemin ritminde ve dalga özelliklerinde anormal bulgu saptanmamıştı. Hastalarımızın %3,2'sinin (n:2) EEG raporunda jeneralize epileptiform anomali, %1,6'da (n:1) temporoparietal diken dalga, %1,6'da (n:1) jeneralize teta dalgası kaydedilmişti.

Polikliniğimizde takipleri yapılan 61 tane SSE tanılı hastanın ilk başvuru nedeni banyoda fark edilen nöbetlerinin olmasıydı. Bu hastaların %98,4'nün (n:60) takiplerinde nöbetlerin sadece banyoda olduğu ve sıcak su teması dışında da nöbet tarifledikleri görüldü.

Ancak %1,6 (n:1) hastanın ise nöbetlerinin ilk olarak banyo sırasında başladığı, KPN vasfında olduğu ve başlanan AEİ tedavilerine dirençli nöbetlerin tariflendiği öğrenildi. Nöbeti ilk olarak 5 yaşında ailesi tarafından farkedilmişti. Hastaya ilk başlanan AEİ VPA (20 mg/kg/gün) tedavisiydi. Ancak sonraki poliklinik kontrollerindeki laboratuvar testlerinde KCFT yüksekliği görülüp tedavisi kesilmiş ve banyo yaparken uygulaması gereken davranış önerilerinde bulunulmuştu. Sonrasında nöbetlerinin devam ettiği görülen hastaya KBZ (12 mg/kg/g) başlanmıştı. Nöbet sıklığında azalma olsada nöbetlerinin devam etmesi üzerine tedavisine intermittan KLB eklenmiş ve nöbetlerinin kontrol altına alındığı görülmüştü. Yaklaşık 3 yıl nöbeti olmayan hastanın; sonrasında banyo dışında JTK tarzı nöbetinin olması üzerine polikliniğimize tekrar başvurduğu görüldü ve AEİ tedavisi düzenlenerek takibine devam edildi. SSE ile eşzamanlı farklı epilepsi nöbeti geçiren hastamız yoktu.

Hastalarımızda epilepsi nöbetlerine neden olabilecek intrakranial bozuklukları saptamak amacıyla Radyoloji tarafında BBT/MRG yapılmıştı. Hastalarımızdan %50,8'de (n:31) BBT görüntülemesi mevcuttu ve patolojik bulgu olmadığı raporlanmıştı. %67,2'de (n:41) ise beyin MRG görüntülemesi mevcuttu.

Bunlardan %62,3'ünde (n:38) patolojik bulgu saptanmazken; bir hastanın beyin MRG raporunda sağ lateral ventrikül temporal horn komşuluğunda asimetrik dilatasyon ve arachnoid kist, bir hastanın beyin MRG raporunda bilateral lateral ventrikül atrium komşuluklarında beyaz cevherde T2/FLAIR görüntülerinde intensite artışı, bir hastanın da beyin MRG raporunda solda silvian fissür komşuluğunda genişlemiş perivasküler spaceler mevcut olduğu görüldü. Ancak bu değişiklikler SSE'ne spesifik patolojik bulgular olarak değerlendirilmedi.



5. TARTIŞMA

SSE; banyoda veya banyo dışında sıcak/soğuk su ile temas sonucu tetiklenen tüm nöbet tiplerinin görülebileceği bir epileptik sendrom alt tipidir. 2001 ILAE sınıflamasında ilk kez RE sınıfında yer almıştır. Vaka sıklığı açısından bölgesel çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte ülkemizde de bölgelere göre SSE görülme sıklığı değişmektedir. RE üzerine 2005 yılında Seneviratne ve ark. yapmış olduğu çalışmada en sık görülen RE'ler arasında 3. sırada SSE yer almıştır(41). Ülkemizde yapılan çalışmalarda tüm epilepsiler içerisinde SSE görülme sıklığı %0,6 olarak görülmüştür(18).

Literatürde SSE nöbetlerin görülme yaşı 2 ay ile 58 yaş arasında ve ortalama 13,4 yaş olarak belirtilmiştir(8,18). Bizim çalışma grubumuzda tanı alan en küçük hasta 12 aylık, en büyük hasta ise 12 yaşındaydı. Ortalama tanı yaşı 8,8 yaş olarak görüldü ve literatüre göre tanı alma yaşının daha erken olduğu görüldü. Muhtemelen bu çalışma hastanemizde çocuk nöroloji polikliniğinde yapılması nedeniyle ve başvuran hastaların sadece çocuk yaş grubunda olmalarından kaynaklandığı düşünüldü.

Bebek ve ark. yaptığı çalışmada SSE erkeklerde 3 kat daha fazla görülmüştür. Bizim çalışmamızda da uyumlu olarak erkek/kız oranı 4,5 olarak görüldü. Literatürde yer alan tüm çalışmalarda erkek cinsiyette SSE daha sık olduğu görülmüş ancak bunun nedeni henüz açıklanamamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların özgeçmişinde; bir hastamızın RE tanısı almadan 3 yıl önce epilepsi tanısının olduğu ve 2 yıl VPA tedavisi sonrası nöbetleri tamamen duran bu nedenle tedavisi kesilen ve tedavisi kesildikten 1 yıl sonra banyoda sıcak su ile temas sonrası JTK tarzı nöbet geçirerek SSE tanısı alan hastaydı. Bu hastanın normalde RE olmadığı ancak nöbet eşiği düşük olduğu için sıcak su ile nöbetin tetiklendiği bir epileptik sendrom olabileceği düşünüldü. Bir hastamızın da konjenital hipotroidi tanısı mevcuttu. Bununla birlikte konjenital hipotroidi tanısı ile SSE arasında bağlantı düşünülmedi.

Literatürde Bebek ve ark. 2001 de yaptıkları çalışmada soygeçmişte epilepsi oranını %25 ve SSE oranını %10 olarak belirtmişlerdir(42). Bizim yaptığımız çalışmada soygeçmişte bir hastanın 2 teyze çocuğunda SSE tanısı, bir hastamızında babasında epilepsi tanısı mevcuttu. Oran olarak ailede SSE %1,6, ailede epilepsi %1,6 olarak görüldü. Literatürde ki oranlara göre anlamlı şekilde düşük görüldü. Muhtemelen bu durum maruz kalınan genetik ve çevresel faktörlerin farklılığından kaynaklanmaktadır.

Hastalarımızın hiçbirinde febril konvulzyon öyküsü yoktu. Ancak Bebek ve ark. aynı çalışmasında SSE'li hastaların %9,52 de FK olduğu belirtilmiştir. Bu durumun alınan anamnezlerdeki eksikliklerden kaynaklandığı düşünüldü.

Literatürdeki pek çok çalışma ile uyumlu olarak hastalarımızın mental retardasyonu yoktu ve nörolojik gelişimleri yaşlıları ile uyumluydu. Bu da SSE' nin iyi huylu bir hastalık olduğunu göstermektedir.

SSE nedeni ile polikliniğimize başvuran hastalarımızın anamnezleri büyük benzerlik göstermekteydi ve banyoda sıcak suyun vücuda temas etmesi ile nöbetler tetiklenmekteydi. Genellikle soluklaşma, donma, hayale dalma, anlamsız konuşmalar, uyuşukluk hissi, bulantı, konfüzyon, işitsel halisünasyon şeklinde 3-10 dk. kadar süren ve banyonun herhangi bir anında başlayan nöbetlerdi. Meghana ve arkadaşları tarafından 2012'de yapılan çalışmada SSE'de self-indüksiyon oranı %42 olarak belirtilmiştir(43). Ancak yaptığımız çalışmada hastalarımızın daha erken yaşta tanı alması, bir ebeveyn tarafından yıkanmaları nedeni ile self-indüksiyon tariflenmediği görüldü. Bir hastamızın ise sadece annesi tarafından yıkanırken nöbet geçirmesi dikkat çekiciydi.

Değerlendirdiğimiz hastalarımızın %67,2 KPN, %21,3 BPN, %11,5 JTK tarzında nöbetler geçirdiği görüldü. Literatürde SSE de parsiyel nöbetlerin baskın olduğu görülmektedir. Bebek ve ark. 2001 yılında ülkemizde yaptıkları çalışmada %85 KPN ve Satishchandra ve ark.1988 yılında Hindistanda yaptıkları çalışmada ise %67 KPN görülmüştür. Çalışmamızdaki KPN nöbet üstünlüğü literatür ile uyumluydu.

Daha sonra Satishchandra P. 2003 yılındaki çalışmasında ise SSE’de %33 oranında JTK tarzı nöbetlerin görüldüğünü belirtmiştir. Aynı çalışmada SSE sonrası takip edilen hastaların % 16-38 de nonreflex spontan nöbetlerin görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda %1,6 oranı ile tek hastamızda JTK tarzı spontan nöbet geliştiği görüldü(30).

SSE ile takip ettiğimiz hastaların %1,6’da sıcak su ile temas sonrasında korku veren işitsel halisünasyonların duyulduğu ve sonrasında da bilincin kapanarak KPN tarzı nöbet geçirildiği görüldü. Literatürde birçok çalışmada görsel/işitsel halisünasyonlar, otonom otomatizmaların SSE’ye eşlik ettiği belirtilmiştir(44).

SSE uygun tedavi yaklaşımı ile prognozu iyi olan bir epilepsi türüdür. Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızdan %41’e PB, %24,6 VPA, %11,5 KBZ, %4,9 intermittan KLB başladık. Hastalarımızdan %18’e ise medikal tedavi başlanmadan davranış değişiklikleri önerilerinde bulunuldu. Takiplerde PB başlanan hastalarımızın %72’nin (n:18), VPA başlanan hastalarımızın %66’nın (n:10) ve KBZ başlanan hastalarımızın %71,4 (n:5) nöbetlerinin tamamen durduğu görüldü. Davranış değişiklikleri önerdiğimiz ve tedavi başlamadığımız hastalarımızdan da %81,8’nin (n:9) nöbetlerinin tamamen durduğu gözlemlendi. Üç hastaya banyodan 30 dk önce KLB önerildi ve nöbetlerin bu üç hastada tamamen ortadan kalktığı görüldü.

Hastalarımıza ilk başlanan tedavi ile %73,8 de nöbetlerin tamamen durduğu, %14,8’de anlamlı şekilde azaldığı, %11,5 da tedaviye yanıt alınmadan nöbetlerin tekrarladığı görüldü.

Literatürdeki çalışmalarda ise SSE’nin yönetiminde izlenen iki yol dikkat çekicidir. Bunlardan biri AEİ başlanmadan banya yapma şeklinde önerilen değişikliklerle nöbetlerin kontrol altına alınması, izlenen diğer yol ise klasik AEİ ile takip edilen hastalardır. 1988 yılında Satishchandra ve ark. tarafından yapılan çalışmada takip ettikleri 279 tane SSE’li hastaların 208’e AEİ başlanmıştır. Bunlardan %60’da nöbetlerin tamamen ortadan kalktığı, %18,3 de nöbetlerin yarı yarıya azaldığı, %21,7 de ise nöbetlerin devam ettiği görülmüş. Nöbetlerin devam ettiği hastaların %10’da ise self-indüksiyon olduğu görülmüş. Çalışmalarında takip

ettikleri hastaların %16-38'de nonreflex nöbetlerin geliştiği görülmüş(8). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %82'e AEİ başlandı. Hastalarımızın %12,5 KBZ, %24,6 VPA, %41 PB, %4,9 intermittan KLB ile takipleri yapılmıştı. Hastalarımızın %18'e ise AEİ başlanmadan banya yapma tarzlarında değişiklik önerileri ile takipleri yapılmıştı. Takiplerinde hastalarımızın %77 de nöbetlerin tamamen durduğu görülmüştü. Hastalarımızda self-indüksiyon görülmedi. Bir hastamızda ise nonreflex nöbetlerin geliştiği görüldü.

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda banyodan 1,5-2 saat öncesinde oral KLB (5-10 mg/doz) alınmasının SSE'de nöbetlerin kontrol altına alınmasında çok etkili olduğu görülmüştür. 1998 de intermittan KLB profilaksisi üzerine Satishandra ve ark. yapmış olduğu çalışmayı 2003'de Dhanaraj ve ark. 2012'de Meghana ve ark. yaptıkları çalışmalar desteklemiştir. Satishandra ve ark. tarafından 2014 yılında 260 SSE yapılan çalışmada sadece SSE olan 198 vakanın %74,2 de nöbetlerin intermittan KLB ile tamamen durduğu görülmüştür. Aynı çalışmada intermittan KLB tedavisine yanıt vermeyen hastalarda spontan nöbetlerin gelişim riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür(45). Bizim az sayıdaki hastalarımızda da ilk verilen AEİ olarak intermittan KLB'in %100 etkili olduğu görüldü. Bazı hastalarımızda da devam eden nöbetlerde intermittan KBZ nin etkili olduğu görüldü.

Hastalarımızın hiçbirinde SSE bağlı nöbetler sonrasında SE tablosunun gelişmediği görüldü. Literatürde de SSE ile SE tablosuna giren vaka örneği bulunmamaktaydı.

Hastalarımıza yapılan interiktal EEG kayıtlarında %93,4 normal, %1,6 tempora-parietal diken dalga, %1,6 jeneralize teta dalga, %3,2 jeneralize epileptiform değişiklik raporlandığı görüldü. Literatürde interiktal EEG kayıtlarının %81,25 oranında normal EEG kaydı, %12,5 fronto-temporal alanda daha sık rastlanan fokal diken dalga/ zemin ritminde yavaşlama ve %6,25 de jeneralize epileptik değişiklikler olduğu görülmüştür(45).

Hastalarımızdan 31 tanesinin BBT görüntülemesi vardı; hepsi normal olarak raporlanmıştı. 2014 te Satishandra ve ark. 260 vakalı çalışmasında 224 vakanın BBT

görüntülemesi vardı ve hepsi normal olarak değerlendirilmişti(45). İyi bir klinik değerlendirme ile SSE tanısı konulursa BBT çekmeye gerek olmayabilir.

41 hastamızın ise beyin MRG görüntülemesi mevcuttu. Bunlardan %92,7 si normal olarak raporlanmıştı. %7,3 de patolojik değişiklikler bulunmaktaydı; ancak SSE spesifik değişiklikler olarak değerlendirilmedi. Her ne kadar fokal epileptiform aktivitede beyin MRG önem arz etse de klinik SSE ile uyumlu ise beyin MRG'nin de etyolojiyi aydınlatmada faydası yok gibi görünmektedir.

Literatürde yer alan çalışmalarda da nöro-radyolojik değerlendirmelerde rastlanan patolojilerin SSE'e spesifik değişiklikler olarak değerlendirilemeyeceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak; polikliniklerde karşılaşılabileceğimiz SSE'nin klinik seyri ve prognozunun iyi olduğu bilinmelidir. Epilepsinin aile üzerinde oluşturduğu olumsuz etkileri tanı konulduktan sonra ailelere ayrıntılı bilgi verilerek ortadan kaldırılabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Tarihte epilepsi ve epiletolojinin kısa tarihçesi. *Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri.* (2008); Bölüm 1: 3-11
2. Baykan, B., Gürses, C., Gökyiğit A. *Epilepsi. Nöroloji. İ.Ü. Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları.* Ed: Öge E., Nobel Tıp Kitabevi. (2004). s:279-307, İstanbul
3. Öge, E. Baykan, B. *Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevleri.* (2011). İstanbul
4. Ferlazzo E. Zifkin BG. Andermann E. and Andermann F. Cortical triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain.* (2005). 128: 700–710
5. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of The International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* (1989). 30: 389-399
6. Hall JH., Marshall PC, *Neurology* (1980). 30; S50-1
7. Udaya Seneviratne. Reflex epilepsies; clinical and demographic characteristics in a tropical country. *Journal of Clinical Neuroscience.* (2005). 12(7): 767–769.
8. Satishchandra P, Shivaramakrishana A, Kaliaperumal VG et al: Hot water epilepsy: A variant of reflex epilepsy in southern India. *Epilepsia,* (1988). 29: 52-56
9. J.A.Keipert: Epilepsy precipitated by bathing: water-immersion epilepsy. (1969)
10. Stensman and Ursing: Epilepsy precipitated by hot water immersion. (1971)
11. Szymonowicz and Meloff: Hot water epilepsy. (1978)
12. Moran J. So-called water immersion epilepsy. *Ir J Med Sci.* (1976).145:140
13. Kurata: An autopsy case of myoclonus epilepsy of degenerative form neuropathological view. (1979)
14. Morimoto T, Hayakawa T, Sugie H, Awaya Y, Fukuyama Y Epileptic seizures precipitated by constant light, movement in daily life, and hot water immersion. *Epilepsia.* (1985) 26:237–242
15. Mani KS, Mani AJ, Ramesh CK, Hot water epilepsy: a peculiar type of areflex epilepsy: clinical and elektroensefalographic features in 108 cases. *Trans Am Neurol Assos.* (1974);99:224-6
16. Satischchandra P. Hot water epilepsy. *Epilepsia.* (2003);44:29-32.

17. Stensman R, Ursing B. Epilepsy precipitated by hot water immersion. *Neurology* (1971);21:559-562.
18. Bebek N, Gurses C, Gokyigit A, Baykan B, Ozkara C, Dervent A. Hot water epilepsy: clinical and electrophysiologic findings based on 21 cases. *Epilepsia*. (2001);42:1180-1184. 8.
19. Shankar SK, Satishchandra P. Autopsy study of brains in hot water epilepsy. *Neurology*. (1994);42:56-57.
20. Ullal GR, Satishchandra P, Shankar SK. Hyperthermic seizures: an animal model for hot-water epilepsy. *Seizure*. (1996);5:221-228.
21. Devinsky OWB: Reflex Seizures, In: *Neurologic Clinics*. Edited by Ritaccio AL. Philadelphia, Saunders Company. (1994) 57-83.
22. Klauenberg BJ, Sparber SB: A kindling-like effect induced by repeated exposure to heated water in rats. *Epilepsia*. (1984) 25: 292-301.
23. Mc Caughran JA, Manetto C, Schechter N: Longterm deficits in passive avoidance responding following experimental febrile convulsions during infancy. *Behav Brain Res*. (1982) 5: 73-79.
24. Fukuda M, Horimoto T, Nagao H, Kida K: Clinical study of epilepsy with severe febrile seizures and seizures induced by hot water bath. *Brain Dev*. (1997) 19: 212-216.
25. Buyuk I, Tugrul B, Yilmaz H, Onur E, Vatandaş G, Doğan Bozyiğit D. Association between idiopathic generalized epilepsy and EFHC1 gene mutations of 662 G>A and 685 T>C. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. (2012);32 (5):1247-53
26. Savitha MR, Krishnamurthy B, Ashok DA, Ramachandra NB. Self abortion of attacks in patients with Hot Water Epilepsy. *Indian Pediatr*. (2007);44(4):295-8.
27. Bebek N, Çine N. Epilepsilerin genetik yönü. İçinde: Bora İ, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. (2008), 47-61.
28. Ratnapriya R, Satishchandra P, Dilip S, Gadre G, Anand A. Familial autosomal dominant reflex epilepsy triggered by hot water maps to 4q24-q28. *Hum Genet*. (2009);126(5):677-683
29. Ratnapriya R, Satishchandra P, Kumar SD, Gadre G, Reddy R, Anand A. A locus for autosomal dominant reflex epilepsy precipitated by hot water maps at chromosome 10q21.3-q22.3. *Hum Genet*. (2009);125(5-6):541-549.

30. Satishchandra P. Hot-water epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 1:29-32. 8.
31. Kurt S, Çevik B, Aksoy D, Solmaz V, Erkorkmaz Ü. Refleks epilepsiler: kliniğimizin on yıllık deneyimi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. (2013);33(6):1360-1365.
32. Szymonowicz W, Meloff KL. Hot water epilepsy. *Can J Neurol Sci*. (1978);5:247–51.;
33. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. (2001);42:1–8.
34. Miyao M, Tezuka M, Kuwajima K, et al. Epilepsy induced by hot water immersion. *Brain Dev*. (1982);4:158.
35. Parsonage MJ, Moran JH, Exley KA. So-called water immersion epilepsy. In: *Epileptology Proceedings of the 7th International symposium on Epilepsy*. Stuttgart: Thieme. (1976): 50–60.
36. Roos RAC, Van Dijk JE. Reflex epilepsy induced by immersion in hot water. *Eur Neurol*. (1988); 28:610.
37. Yalçın AD, Toydemir HE, Forta H. Hot water epilepsy: clinical and electroencephalographic features of 25 cases. *Epilepsy Behav*. (2006); 9(1):89-94.
38. Lee YC, Yen DJ, Lirng JF, Yiu CH. Epileptic seizures in a patient by immersing his right hand into hot water. *Seizure*. (2000); 9(8):6057.
39. Grosso S1, Farnetani MA, Francione S, Galluzzi P, Vatti G, Cordelli DM, et al. Hot water epilepsy and focal malformation of the parietal cortex development. *Brain Dev* (2004);26(7):490-3.
40. Tezer FI, Ertas N, Yalcin D, Saygi S. Hot water epilepsy with cerebral lesion: a report of five cases with cranial MRI findings. *Epilepsy Behav* (2006);8(3):672-6.
41. Udaya Seneviratne. Reflex epilepsies; clinical and demographic characteristics in a tropical country. *Journal of Clinical Neuroscience*. (2005); 12(7): 767–769
42. Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A et al. Hot water epilepsy: clinical and electrophysiological findings based on 21 cases. *Epilepsia*. (2001)

43. Meghana A. et al. Hot water epilepsy clinical profile and treatment – a prospective study. *Epilepsy Res.* (2012); 102: 160-166.
44. Satishchandra, P; Sinha, Sanjib. *Annals of Indian Academy of Neurology;* Mumbai 16.2 (Apr-Jun 2013): 137-143.
45. Satishchandra P., Dilipkumar, Subbakrishna, Sinha, *Epilepsy Res.* (2014) Sep;108(7):1238-42.

